



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA

PCT/EP03/03635

REC'D 04 JUN 2003

WIPO

PCT

Rec'd PCT/PTO

08 OCT 2004

Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200200805, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 8 de Abril de 2002.

Madrid, 14 de abril de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

FORMULARIO 1/03/00 33

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P20 020 0805

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICION A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO
MADRID 28

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

DN/CIF

CNAE PYME

J. URIACH & CIA S.A.

ESPAÑOLA

ES

A08013336

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO CAMI REIAL, 51-57

LOCALIDAD PALAU-SOLITA I PLEGAMANS

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CODIGO POSTAL 08184

CODIGO PAIS ES

CODIGO NACION ES

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

CARCELLER GONZALEZ

ELENA

ESPAÑOLA

ES

SALAS SOLANA

JORGE

ESPAÑOLA

ES

ALVAREZ FARRERONS

CRISTINA

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

(9) TITULO DE LA INVENCION

"NUEVOS COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE INTEGRINAS ALFA "

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CODIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CODIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
ISERN JARA, JORGE, 733/1, AVDA. DIAGONAL, 463 BIS 2, BARCELONA, , 08036

(16) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCION. Nº DE PAGINAS:

☒ Nº DE REIVINDICACIONES:

☐ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PAGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

JORGE ISERN JARA

Colegiado Nº 515

(VER COMUNICACION)

Agente FIRMADO POR EL FUNCIONARIO

JORGE ISERN

NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es
www.oepm.es

C/ PANAMA, 1 • 28071 MADRID

MOD. 31011 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

149 020 0805

FECHA DE PRESENTACIÓN

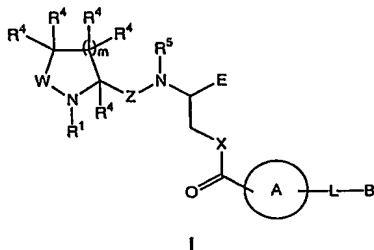
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

NUEVOS COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE INTEGRINAS ALFA .

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y prodrogas, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se indican en la parte descriptiva. Estos compuestos son útiles como antagonistas de integrinas alfa .

GRÁFICO





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P2000000000

21 NÚMERO DE SOLICITUD

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

23 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

71 SOLICITANTE (S)
J. URIACH & CIA S.A.

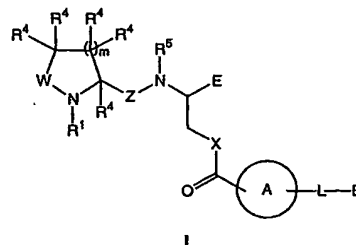
DOMICLIO CAMI REIAL, 51-57
PALAU-SOLITA I PLEGAMANS

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
08184 BARCELONA ESPAÑA

72 INVENTOR (ES) ELENA CARCELLER GONZALEZ, JORGE SALAS SOLANA, CRISTINA ALVAREZ FARRERONS, JUAN ANDRES ANDREU AZANZA,

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



54 TÍTULO DE LA INVENCION
"NUEVOS COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE INTEGRINAS ALFA "

57 RESUMEN

NUEVOS COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE INTEGRINAS ALFA .
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y prodrogas, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se indican en la parte descriptiva. Estos compuestos son útiles como antagonistas de integrinas alfa .

Nuevos compuestos antagonistas de integrinas α_4 .

Sector de la técnica al que se refiere la invención.

La presente invención se refiere a una nueva serie de compuestos antagonistas de integrinas α_4 , así como a un procedimiento para su preparación,
 5 a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en medicina.

Estado de la técnica relativo a la invención.

La adhesión celular es un proceso a través del cual las células se unen bien a otras células o bien a matriz extracelular a través de un ligando
 10 extracelular. La unión célula-ligando extracelular desencadena a su vez diversos procesos relacionados con la transducción de señal, el ciclo celular y la apoptosis, los cuales se hallan implicados en procesos de gran relevancia fisiológica. Así, la adhesión celular interviene en procesos como el desarrollo embrionario, la angiogénesis o la agregación plaquetaria y está implicada también en procesos
 15 patológicos, como son la inflamación y la metástasis.

Las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular están mediadas por distintas familias de moléculas entre las que se hallan las integrinas. Las integrinas son receptores heterodiméricos que se encuentran anclados en la membrana celular y que constan de una subunidad α y de una subunidad β .
 20 Hasta el momento se han identificado 16 subunidades α (α_1 -10, α -L, α -M, α -X, α -IIb, α -V y α -E) y 8 subunidades β (β_1 -8), que dan lugar a 24 combinaciones fijas de integrinas. La subunidad α_4 se combina exclusivamente con las subunidades β_1 y β_7 dando lugar a las integrinas $\alpha_4\beta_1$ (también llamada *Very Late Antigen 4*, VLA-4, o CD49d/CD29) y $\alpha_4\beta_7$ (o *Lymphocyte Peyer's patch cellular Adhesion Molecule*,
 25 LPAM-1).

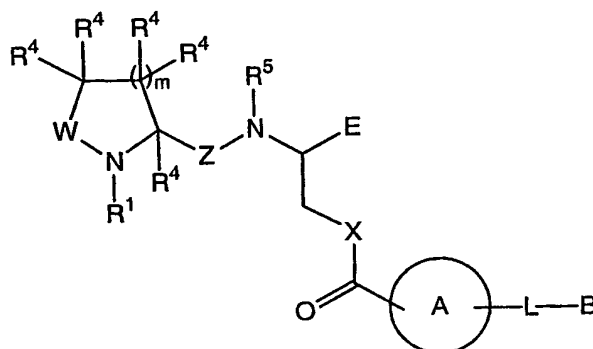
La integrina $\alpha_4\beta_1$ se expresa en alto grado en leucocitos mononucleares, mastocitos, macrófagos, basófilos y eosinófilos, así como en neutrófilos aunque con un nivel de funcionalidad bajo. La integrina $\alpha_4\beta_7$ se expresa sólo en algunos tipos linfocitarios. La integrina $\alpha_4\beta_1$ se une a VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), que es una proteína de membrana de células endoteliales inducible
 30 por citocinas proinflamatorias, a través de la secuencia Gln-Ile-Asp-Ser. También se une a la secuencia Leu-Asp-Val del segmento CS-1 de la fibronectina, una molécula de la matriz extracelular. La integrina $\alpha_4\beta_7$ se une además a la

inmunoglobulina constitutiva MadCAM (*Mucosal addressing Cell Adhesion Molecule*) y es responsable de la atracción de linfocitos a los nódulos linfocitarios intestinales y mesentéricos.

Las integrinas α_4 , a través de su unión a los ligandos mencionados, están implicadas en numerosos procesos patológicos de adhesión celular tales como el asma, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros. Los compuestos que antagonicen la acción de estas integrinas podrían ser por tanto de utilidad en el tratamiento o prevención de dichas patologías. La presente invención describe nuevos compuestos con actividad antagonista frente a integrinas α_4 .

Explicación de la invención.

Un aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula general I:



I

15

donde:

R^1 representa $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$ o $-\text{CH}_2\text{R}^3$;

R^2 representa C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquinilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a , o bien R^2 representa Cy, CyC_{1-4} alquilo, CyC_{2-4} alquenilo o CyC_{2-4} alquinilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^3 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquinilo, donde los grupos C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo y C_{2-8} alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^c , o bien R^3 representa Cy o CyC_{1-4} alquilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre R^c y R^d ;

cada R^4 representa independientemente hidrógeno, C_{1-8} alquilo

25

opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^c , Cy o CyC_{1-4} alquilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre R^c y R^d ;

W representa $-CR^4R^4-$ cuando R^1 es $-SO_2R^2$ o $-COR^2$, o bien W representa
5 $-CO-$ cuando R^1 es $-CH_2R^3$;

Z representa $-CO-$ o $-CS-$;

E representa $-COOR^6$, $-CONR^7R^8$ o 5-tetrazolilo;

X representa $-CH_2-$, $-NR^5-$ o $-O-$;

cada R^5 representa independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

10 R^6 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo o arilo, donde el grupo C_{1-8} alquilo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre C_{3-7} cicloalquilo, arilo, $-OR^g$, $-OCOR^d$, $-OCOOR^d$, $-COOR^g$ y $-NHCOR^g$;

R^7 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o $-SO_2R^d$,
15 donde el grupo C_{1-8} alquilo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo C_{3-7} cicloalquilo, arilo, $-SO_2R^d$, $-COOR^g$ o $-COR^d$;

R^8 representa hidrógeno o C_{1-8} alquilo;

o bien R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden estar unidos formando un ciclo Het^1 ;

20 A representa C_{3-7} cicloalquilo o Het^1 , los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, C_{1-8} alquilo y C_{1-8} haloalquilo;

L representa $-(CR^9R^9)_n$;

cada R^9 representa independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

25 B representa:

i) C_{3-7} cicloalquilo, Het^1 o Het^2 , los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ; o bien

30 ii) un grupo seleccionado de entre: $-COR^e$, $-NR^fR^f$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-S(O)_pR^e$, $-CONR^fR^f$, $-NR^fCOR^e$, $-NR^fCONR^fR^f$, $-NR^fCSNR^fR^f$, $-NR^fCOOR^e$, $-OCOR^e$, $-OCONR^fR^f$, $-NR^fSO_2R^e$ y $-SO_2NR^fR^f$;

m representa 0 o 1;

n representa 1, 2, 3 o 4;

o R^f representa 1 o 2;

cada R^a representa independientemente halógeno, $-\text{COR}^d$, $-\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{R}^g$, $-\text{COOR}^g$, $-\text{OCOR}^d$, $-\text{CONR}^g\text{R}^g$, $-\text{NR}^g\text{COR}^d$, $-\text{OCONR}^g\text{R}^g$ o $-\text{NR}^g\text{COOR}^d$;

cada R^b representa independientemente un grupo R^a , $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S(O)}_p\text{R}^d$ o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^c ;

5 cada R^c representa halógeno, $-\text{OR}^h$ o $-\text{NR}^h\text{R}^h$;

cada R^d representa independientemente C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo o arilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^c ;

10 cada R^e representa independientemente C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquinilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a , o bien R^e representa Cy o CyC_{1-4} alquilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre oxo y R^b ;

cada R^f representa independientemente hidrógeno o cualquiera de los significados descritos para R^e ;

15 o bien dos grupos R^f situados sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí completando un ciclo Het^1 ;

cada R^g representa independientemente hidrógeno o cualquiera de los significados descritos para R^d ;

20 o bien dos grupos R^g situados sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí completando un ciclo Het^1 ;

cada R^h representa independientemente hidrógeno, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo o arilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

Cy representa arilo, C_{3-7} cicloalquilo, Het^1 o Het^2 ;

25 arilo en las definiciones anteriores representa fenilo o naftilo;

C_{3-7} cicloalquilo en las definiciones anteriores representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

30 Het^1 en las definiciones anteriores representa cualquier ciclo saturado o insaturado no aromático, monocíclico y de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, que puede estar opcionalmente fusionado a un arilo o a un ciclo Het^2 y que sea estable y obtenible por síntesis química;

Het^2 en las definiciones anteriores representa cualquier ciclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 11 miembros que contiene de

uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S y que sea estable y obtenible por síntesis química.

Se incluyen también en la presente invención las sales de adición de los compuestos de la invención así como sus solvatos y prodrogas.

5 Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. Son objeto de la presente invención cada uno de los estereoisómeros individuales así como sus mezclas. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar isomería cis/trans. Son objeto de la presente invención cada uno de los isómeros
10 geométricos así como sus mezclas.

Otro aspecto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por las integrinas α_4 .

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de
20 fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, inmunes y/o autoinmunes. En una realización preferida, dichas enfermedades son el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la
25 psoriasis, la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, el rechazo de transplantes, la encefalomielitis, la hepatitis, la bronquitis, el eczema pulmonar, la vasculitis, la aterosclerosis y procesos inflamatorios que son consecuencia del tratamiento de revascularización de vasos sanguíneos.

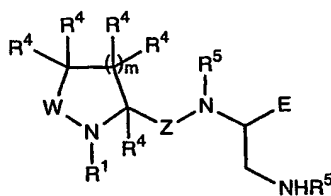
30 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de procesos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la artrosis.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de metástasis tumorales.

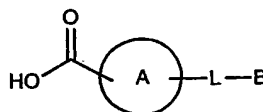
5 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la prevención de procesos de isquemia y reperfusión incluyendo los síndromes coronarios agudos y los accidentes cerebrovasculares.

10 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I, **caracterizado porque** comprende:

(a) cuando en un compuesto de fórmula I X representa -NR⁵-, hacer reaccionar una amina de fórmula II con un ácido de fórmula III



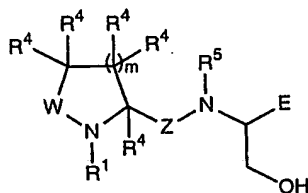
11



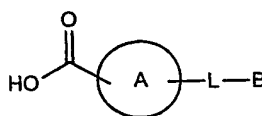
111

15 donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito;
0

(b) cuando en un compuesto de fórmula I X representa -O-, hacer reaccionar un alcohol de fórmula IV con un ácido de fórmula III



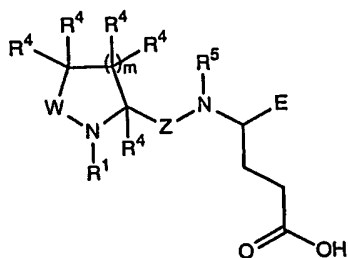
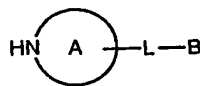
IV



111

20 donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito;

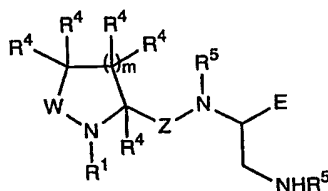
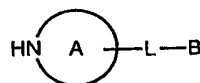
(c) cuando en un compuesto de fórmula I X representa $-\text{CH}_2-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno, hacer reaccionar un ácido de fórmula V con una amina de fórmula VI

**V****VI**

donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito;

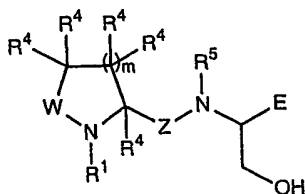
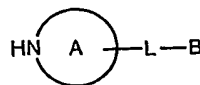
o

- (d) cuando en un compuesto de fórmula I X representa $-NR^5-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno, hacer reaccionar una amina de fórmula II previamente activada con un agente activante apropiado para la formación de ureas, con una amina de fórmula VI

**II****VI**

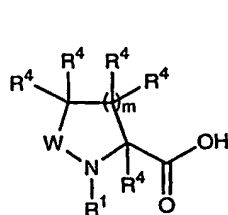
- donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito, o bien hacer reaccionar una amina de fórmula VI previamente activada con un agente activante apropiado para la formación de ureas, con una amina de fórmula II, o bien transformar una amina de fórmula II en su correspondiente isocianato y reaccionar éste con una amina de fórmula VI; o

- (e) cuando en un compuesto de fórmula I X representa $-O-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno, hacer reaccionar un alcohol de fórmula IV previamente activado con un agente activante apropiado para la formación de carbamatos, con una amina de fórmula VI

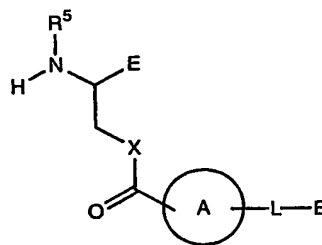
**IV****VI**

donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito;

(f) cuando en un compuesto de fórmula I Z representa CO, hacer reaccionar un ácido de fórmula VII con una amina de fórmula XVII



VII



XVII

donde R¹, R⁴, R⁵, W, E, X, A, L, B y m tienen el significado anteriormente descrito;

5 o

(g) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(h) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido o con una base para dar la correspondiente sal de adición.

10

En las definiciones anteriores, el término C₁₋₄ o C₁₋₈ alquilo como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

15

Un grupo C₂₋₄ o C₂₋₈ alquénilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 o de 2 a 8 átomos de carbono, respectivamente, y que además contiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos incluyen entre otros los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 6-heptenilo o 7-octenilo.

20

Un grupo C₂₋₄ o C₂₋₈ alquinilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 o de 2 a 8 átomos de carbono, respectivamente, y que además contiene uno o más triples enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 6-heptinilo o 7-octinilo.

25

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o

iodo.

Un grupo oxo significa un grupo carbonilo (-CO-).

Un grupo C₁₋₈ haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₈ alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo, 6-fluorohexilo, 7-fluoroheptilo y 8-fluorooctilo.

Un grupo Cy significa arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, Het¹ o Het², los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos según se indica en la fórmula general y donde dichos posibles sustituyentes pueden estar en cualquier posición disponible del grupo Cy.

El término arilo, como grupo o como parte de un grupo, significa fenilo o naftilo.

C₃₋₇ cicloalquilo, como grupo o como parte de un grupo, representa ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término Het¹, como grupo o como parte de un grupo, significa cualquier ciclo saturado o insaturado no aromático, monocíclico y de 5 a 7 miembros, que contenga de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Dicho ciclo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno y puede estar opcionalmente fusionado a un arilo o a un grupo Het² y debe ser estable y obtenible por síntesis química. Ejemplos de heterociclos Het¹ incluyen piperidina, piperazina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, morfolina, dioxano, tiazolidina, isotiazolidina, oxazolidina e isoxazolidina.

El término Het², como grupo o como parte de un grupo, significa cualquier ciclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 11 miembros que contenga de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S y que sea estable y obtenible por síntesis química. Ejemplos de heterociclos aromáticos monocíclicos incluyen tiofeno, furano, pirrol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina. Ejemplos de grupos heteroarilo

benzotiofeno, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, cinolina, naftiridina, indazol, imidazopiridina, imidazopirimidina, imidazopirazina, imidazopiridazina, pirazolopirazina, pirazolopiridina y pirazolopirimidina.

5 Un grupo CyC_{1-4} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alquilo por un Cy definido anteriormente, es decir por un grupo arilo, C_{3-7} cicloalquilo, Het^1 o Het^2 . Ejemplos incluyen entre otros los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 1-piperidilmetilo, 2-piperidilmetilo, 3-piperidilmetilo, 4-piperidilmetilo, 10 1-(piperazin-1-il)etilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo y 2-ciclohexiletilo.

Un grupo CyC_{2-4} alquenilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{2-4} alquenilo por un Cy, es decir por un grupo arilo, C_{3-7} cicloalquilo, Het^1 o Het^2 . Ejemplos incluyen entre otros los grupos 15 1-feniletenilo, 2-feniletenilo, 2-(piridin-2-il)etenilo, 2-(piridin-3-il)etenilo y 2-(piridin-4-il)etenilo.

Un grupo CyC_{2-4} alquinilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{2-4} alquinilo por un Cy, es decir por un grupo arilo, C_{3-7} cicloalquilo, Het^1 o Het^2 . Ejemplos incluyen entre otros los grupos 20 feniletinilo, 3-(piridin-2-il)propan-2-inilo, 3-(piridin-3-il)propan-2-inilo y 3-(piridin-4-il)propan-4-inilo.

La expresión "sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de 1, 2, 3 o 4 posiciones susceptibles de ser 25 sustituidas.

Aunque la presente invención incluye todos los compuestos arriba mencionados, son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo R^1 representa $-SO_2R^2$.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo 30 R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b .

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo R^4 representa hidrógeno.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo R^5 representa hidrógeno.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo W representa un grupo $-CR^4R^4-$, preferiblemente $-CH_2-$.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo Z representa $-CO-$.

5 También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo E representa $-COOH$.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde m representa 1.

10 Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos donde el grupo X representa $-NH-$.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos donde el grupo X representa $-CH_2-$.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos donde el grupo X representa $-O-$.

15 También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo A representa piperidina o piperazina.

También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo L representa metileno o etileno.

20 También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo B representa imidazopiridina opcionalmente sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b .

25 También son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde el grupo B representa un grupo $-CONR^fR^f$, donde los grupos R^f están preferiblemente unidos entre sí completando un ciclo Het¹.

De acuerdo con lo anterior, una realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

W representa $-CR^4R^4-$;

30 Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

y R^2 , R^4 , R^5 , X, A, L y B tienen el significado anteriormente descrito.

La realización preferida de la presente invención está descrita en los ejemplos siguientes.

fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

5 R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

10 y X, A, L y B tienen el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de

fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

15 R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

20 m representa 1;

X representa $-NH-$;

y A, L y B tienen el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de

fórmula I donde:

25 R^1 representa $-SO_2R^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

30 Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

X representa $-CH_2-$;

y A, L y B tienen el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R¹ representa -SO₂R²;

R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b;

5 R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

W representa -CH₂-;

Z representa -CO-;

E representa -COOH;

10 m representa 1;

X representa -O-;

y A, L y B tienen el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

15 R¹ representa -SO₂R²;

R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

W representa -CH₂-;

20 Z representa -CO-;

E representa -COOH;

m representa 1;

X representa -NH-;

A representa piperidina o piperazina;

25 y L y B tienen el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

30 R¹ representa -SO₂R²;

R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

W representa -CH₂-;

Z representa -CO-;

E representa -COOH;

m representa 1;

X representa $-\text{CH}_2-$;

A representa piperidina o piperazina;

y L y B tienen el significado anteriormente descrito.

5 Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-\text{SO}_2\text{R}^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

10 R^5 representa hidrógeno;

W representa $-\text{CH}_2-$;

Z representa $-\text{CO}-$;

E representa $-\text{COOH}$;

m representa 1;

15 X representa $-\text{O}-$;

A representa piperidina o piperazina;

y L y B tienen el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

20 R^1 representa $-\text{SO}_2\text{R}^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-\text{CH}_2-$;

25 Z representa $-\text{CO}-$;

E representa $-\text{COOH}$;

m representa 1;

X representa $-\text{NH}-$;

A representa piperidina o piperazina;

30 L representa metileno o etileno;

y B tiene el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-\text{SO}_2\text{R}^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

5 Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

X representa $-CH_2-$;

A representa piperidina o piperazina;

10 L representa metileno o etileno;

y B tiene el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

15 R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

Z representa $-CO-$;

20 E representa $-COOH$;

m representa 1;

X representa $-O-$;

A representa piperidina o piperazina;

L representa metileno o etileno;

25 y B tiene el significado anteriormente descrito.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

30 R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

X representa -NH-;

A representa piperidina o piperazina;

L representa metileno o etileno;

- 5 y B representa imidazopiridina opcionalmente sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

- 10 R¹ representa -SO₂R²;

R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

W representa -CH₂-;

- 15 Z representa -CO-;

E representa -COOH;

m representa 1;

X representa -CH₂-;

A representa piperidina o piperazina;

- 20 L representa metileno o etileno;

y B representa imidazopiridina opcionalmente sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

- 25 R¹ representa -SO₂R²;

R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

- 30 W representa -CH₂-;

Z representa -CO-;

E representa -COOH;

m representa 1;

X representa -O-;

A representa piperidina o piperazina;

L representa metileno o etileno;

y B representa imidazopiridina opcionalmente sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b .

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

X representa $-NH-$;

A representa piperidina o piperazina;

L representa metileno o etileno;

y B representa un grupo $-OCONR^fR^f$, donde los grupos R^f están preferiblemente unidos entre sí completando un ciclo Het¹.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

R^1 representa $-SO_2R^2$;

R^2 representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno;

W representa $-CH_2-$;

Z representa $-CO-$;

E representa $-COOH$;

m representa 1;

X representa $-CH_2-$;

A representa piperidina o piperazina;

L representa metileno o etileno;

y B representa un grupo $-OCONR^fR^f$, donde los grupos R^f están

preferiblemente unidos entre sí completando un ciclo Het¹.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde:

- R¹ representa -SO₂R²;
- 5 R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b;
- R⁴ representa hidrógeno;
- R⁵ representa hidrógeno;
- W representa -CH₂-;
- Z representa -CO-;
- 10 E representa -COOH;
- m representa 1;
- X representa -O-;
- A representa piperidina o piperazina;
- L representa metileno o etileno;
- 15 y B representa un grupo -CONR^fR^f, donde los grupos R^f están preferiblemente unidos entre sí completando un ciclo Het¹.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más protones ácidos y uno o más nitrógenos básicos y por tanto pueden formar sales con bases y ácidos orgánicos e inorgánicos, que forman también parte de la presente invención. No hay limitación en la naturaleza de dichas sales, en el supuesto de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicas como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc; sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina, procaina y similares; sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético ó ácido maleico, entre otros. Las sales se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Los compuestos de fórmula I y sus sales difieren en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad, pero son equivalentes a efectos de la

invención.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, incluyendo formas hidratadas. En general las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares, son equivalentes a la forma no solvatada a efectos de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas (por ejemplo mezclas racémicas), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar isomería cis/trans. La presente invención incluye cada uno de los isómeros geométricos así como sus mezclas.

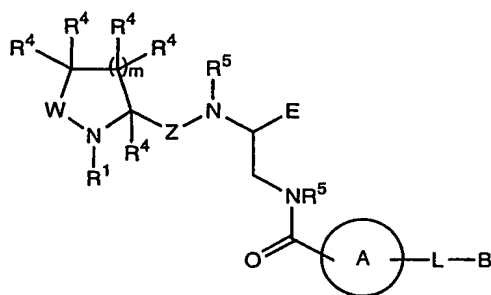
Es también un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en la mayoría de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W., and Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999). A título de ejemplo, como grupos protectores de una función amino pueden emplearse los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) o fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), o bien el grupo trifenilmetil como grupo protector del nitrógeno ácido de un

de C₁₋₄ alquilo, como metilo, etilo o *tert*-butilo, o ésteres de arilC₁₋₄ alquilo, como bencilo. Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior etapa de desprotección, que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia arriba mencionada.

- 5 Dado que los compuestos de fórmula I contienen diversas agrupaciones funcionales en su estructura, su proceso de preparación consistirá en la formación de dichas agrupaciones funcionales mediante la unión sucesiva de distintos fragmentos precursores. Como será evidente para un experto en la materia, el orden en el que se lleven a cabo estas reacciones es indiferente siempre que
10 cuando sea necesario se protejan los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores.

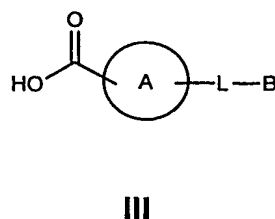
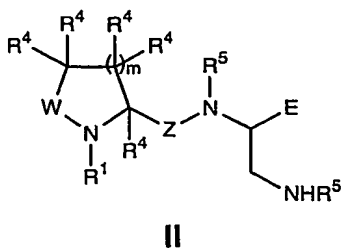
Un método de síntesis preferido para la obtención de los compuestos de fórmula I consiste en la formación, en una última etapa, de la agrupación -XC(O)A- donde X y A tienen el significado anteriormente descrito. Esta
15 agrupación puede prepararse por formación del enlace entre X y CO, entre CO y A o bien por formación de ambos enlaces a la vez, en función del significado de X y A.

Así por ejemplo, los compuestos de formula I en los que X es -NR⁵- (**Ia**)



Ia

20 donde R¹, R⁴, R⁵, W, Z, E, A, L, B y m tienen el significado anteriormente descrito, pueden obtenerse por formación de la agrupación amida por reacción de una amina de fórmula II con un ácido de fórmula III

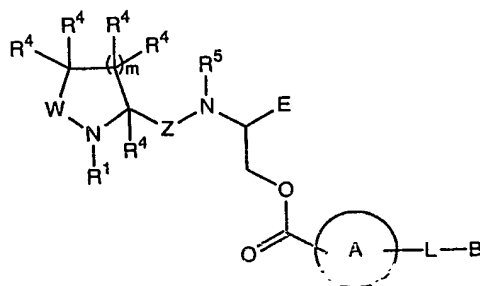


donde R^1 , R^4 , R^5 , W, Z, E, A, L, B y m tienen el significado anteriormente descrito.

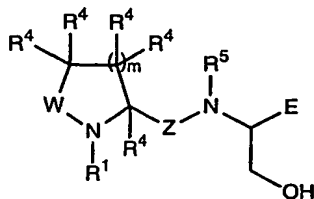
Para preparar la amida se puede utilizar cualquier reacción convencional de formación de dicho enlace. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar el ácido carboxílico **III** con la amina de fórmula **II** en presencia de un agente condensante adecuado como una carbodiimida (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP)), solo o asociado al 1-hidroxibenzotriazol, en el seno de un disolvente adecuado. Como ejemplos de disolventes podemos mencionar las amidas sustituidas, como la dimetilformamida; los éteres, como el dioxano y el tetrahidrofurano; y los hidrocarburos halogenados, como el diclorometano y el cloroformo. Si la amina de partida o la carbodiimida se utilizan en forma de su sal de adición, por ejemplo el clorhidrato, la reacción se realiza en presencia de una base, como la trietilamina, la *N,N*-diisopropiletilamina o la *N*-metilmorfolina.

Alternativamente, el enlace amida se puede preparar haciendo reaccionar la amina con un derivado reactivo del ácido de fórmula **III**, tal como su cloruro de ácido, el éster de la *N*-hidroxisuccinimida, su anhídrido o un anhídrido mixto. En este caso la reacción se lleva a cabo en presencia de una base captadora de protones, por ejemplo piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en el seno de un disolvente adecuado, o bien, cuando sea apropiado, la misma amina captadora de protones puede ser empleada como disolvente. Como ejemplos de disolventes adecuados se pueden mencionar los hidrocarburos halogenados, como el diclorometano y el cloroformo; los éteres, como el éter dietílico, el tetrahidrofurano y el dioxano; y los hidrocarburos aromáticos como el benceno y el tolueno.

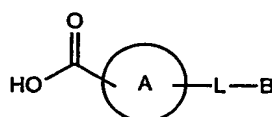
Asimismo, los compuestos de fórmula **I** en los que X es -O- (**Ib**)



donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito, pueden obtenerse por formación del enlace éster por reacción de un alcohol de fórmula IV con un ácido de fórmula III



IV



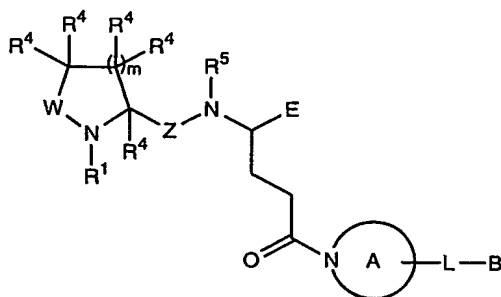
III

- 5 donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito.

Para preparar el éster se puede hacer reaccionar un derivado reactivo del ácido carboxílico III con el alcohol de fórmula IV en presencia de una base y en el seno de un disolvente adecuado. Así por ejemplo la reacción se puede llevar a cabo utilizando *N,N*-diciclohexilcarbodiimida como agente activante, en presencia de 4-dimetilaminopiridina y en el seno de un disolvente como el dietiléter. Otras

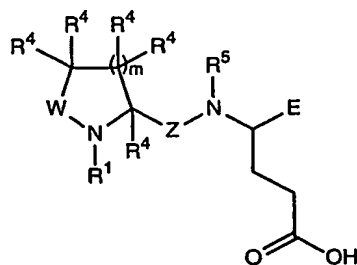
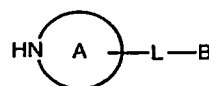
10 condiciones de reacción posibles incluyen el uso de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) y trietilamina en diclorometano o bien el uso de cloruro de 2,4,6-triclorobenzofilo y trietilamina en tetrahidrofurano.

- 15 Los compuestos de fórmula I en los que X es $-\text{CH}_2-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno (Ic)



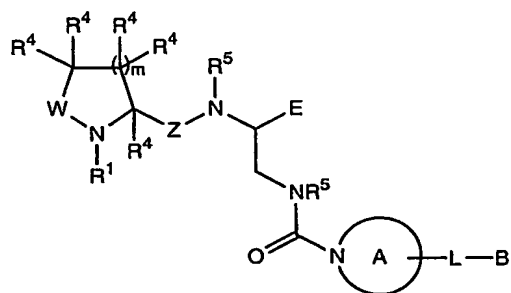
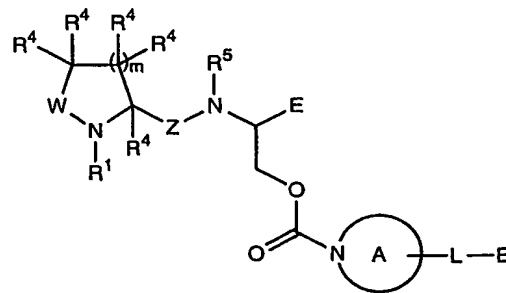
Ic

- 20 donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener por reacción de un ácido de fórmula V con una amina de fórmula VI

**V****VI**

donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito, utilizando los métodos descritos anteriormente para la formación de enlaces amida.

- 5 Los compuestos en los que X es $-NR^5-$ o $-O-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno (**Id** y **Ie**, respectivamente)

**Id****Ie**

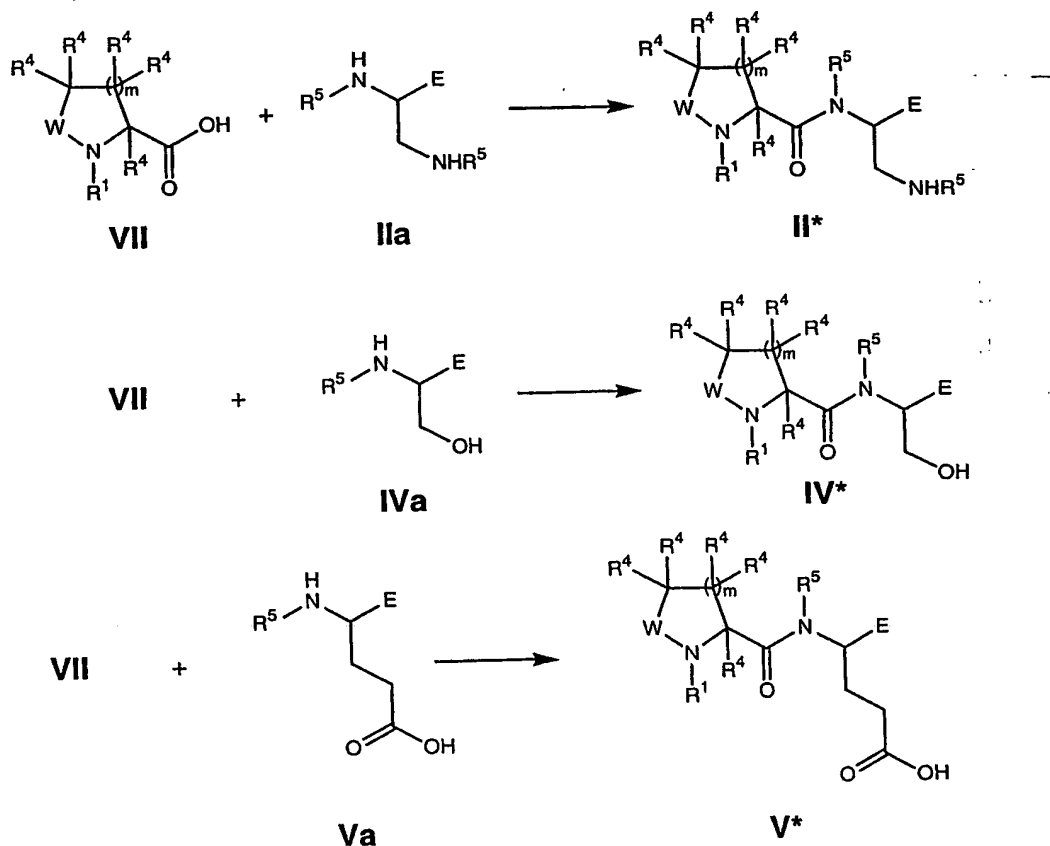
- donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener por formación de la urea (compuesto **Id**) y del carbamato (compuesto **Ie**) a partir de los compuestos de fórmulas **II** y **VI** en el primer caso y de los compuestos de fórmulas **IV** y **VI** en el segundo.

- La reacción de formación de dichas funciones se lleva a cabo en dos etapas: en una primera etapa se hace reaccionar una de las aminas **II** o **VI** en el caso de la urea, o el alcohol de fórmula **IV** en el caso del carbamato, con un agente activante tal como el trifosgeno, el fosgeno, el cloroformiato de fenilo, el cloroformiato de 4-nitrofenilo o el 1,1'-carbonildiimidazol, en presencia de una base como la diisopropiletilamina, la trietilamina o la *N*-metilmorfolina, en el seno de un disolvente adecuado como el acetonitrilo o un hidrocarburo halogenado como el cloroformo o el diclorometano. El compuesto resultante se hace reaccionar en una segunda etapa con la amina restante en el caso de la urea y con la amina de fórmula **VI** en el caso del carbamato, en presencia de alguna de las bases citadas anteriormente y si la amina se halla en forma de clorhidrato se an

el seno de un disolvente adecuado, por ejemplo el disolvente utilizado en la primera etapa. La reacción se puede llevar a cabo entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente.

Las ureas de fórmula **Id** se pueden obtener también por reacción de la amina de fórmula **II** con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y haciendo reaccionar a continuación el isocianato resultante con la amina de fórmula **VI**. Ambas etapas se llevan a cabo en el seno de un disolvente adecuado como el diclorometano, sin necesidad de aislar el isocianato intermedio.

Los intermedios de fórmulas **II**, **IV** y **V** utilizados en las reacciones descritas se pueden obtener, cuando Z es un grupo carbonilo (compuestos de fórmulas **II***, **IV*** y **V***), mediante la unión del precursor de fórmula **VII** y los precursores de fórmulas **Ila**, **IVa** o **Va** tal como se muestra en el siguiente esquema



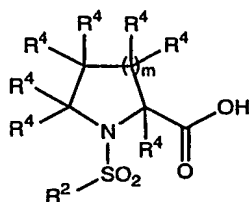
15

donde R¹, R⁴, R⁵, W, E, A, L, B y m tienen el significado anteriormente descrito. La unión de dichos precursores consiste en la formación del enlace amida según los métodos descritos anteriormente, protegiendo previamente, en caso que sea necesario, los grupos lábiles o reactivos mediante grupos protectores

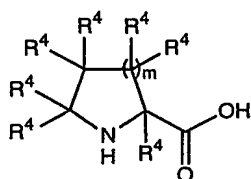
convencionales. Los compuestos de fórmulas **II**, **IV** y **V** donde Z representa -CS- se pueden obtener a partir de los compuestos **II***, **IV*** y **V*** respectivamente, por transformación de la agrupación amida en una tioamida, siempre que no haya ninguna otra agrupación amida presente en la molécula. Dicha transformación se puede llevar a cabo con pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson en el seno de un disolvente adecuado como el tetrahidrofurano o tolueno, o bien con cloruro de oxalilo y sulfuro de trimetilsililo (TMS_2S), trifosgeno/ TMS_2S o $\text{POCl}_3/\text{TMS}_2\text{S}$ en diclorometano.

Los precursores de fórmula **VII** pueden ser comerciales o bien pueden obtenerse a partir de compuestos comerciales mediante reacciones ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Así por ejemplo, los compuestos de fórmula **VII** en los que R^1 representa $-\text{SO}_2\text{R}^2$ (**VIIa**)

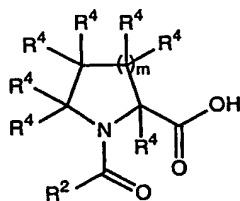
**VIIa**

donde R^2 , R^4 y m tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener por formación de la sulfonamida a partir de una amina de fórmula **VIIIa** y un cloruro de sulfonilo de fórmula **IX**

**VIIIa****IX**

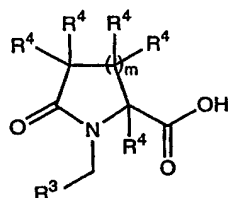
donde R^2 , R^4 y m tienen el significado anteriormente descrito. La reacción se puede llevar a cabo en medio básico, utilizando una base como el carbonato sódico, el hidróxido sódico o la trietilamina, y en el seno de un disolvente adecuado como éteres, por ejemplo el dioxano, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo el cloroformo o el diclorometano.

Los compuestos de fórmula **VII** en los que R^1 representa $-\text{COR}^2$ (**VIIb**)

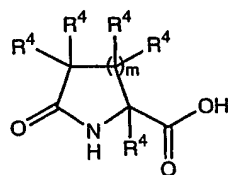
**VIIb**

- donde R^2 , R^4 y m tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener por formación de la agrupación amida según los métodos anteriormente descritos, a partir de una amina de fórmula **VIIa** con el grupo carboxi libre o protegido en forma de éster y un ácido de fórmula $R^2\text{COOH}$ (**X**) o una forma activada del mismo.

Finalmente, los compuestos de fórmula **VII** en los que R^1 representa $-\text{CH}_2\text{R}^3$ (**VIIc**)

**VIIc**

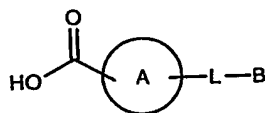
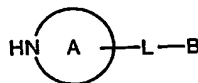
- donde R^3 , R^4 y m tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener por alquilación de la amida de fórmula **VIIb**

**VIIIb**

- donde R^4 y m tienen el significado anteriormente descrito, con un compuesto de fórmula $R^3\text{-CH}_2\text{-D}$ (**XI**), donde R^3 tiene el significado anteriormente descrito y D es un buen grupo saliente, por ejemplo un alquilsulfonato o arilsulfonato tal como mesilato o tosilato, o un halógeno tal como Cl , Br o I . Esta reacción se lleva a cabo en las condiciones standard de alquilación de amidas, esto es en presencia de una base fuerte tal como el hidruro sódico en el seno de un disolvente adecuado y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente. Como ejemplos de disolventes podemos mencionar los hidrocarburos halogenados como el diclorometano o el cloroformo,

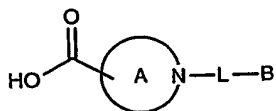
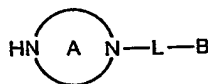
las amidas sustituidas como por ejemplo la dimetilformamida y los alcoholes como el etanol.

Los intermedios de fórmulas **III** y **VI** utilizados en las reacciones descritas anteriormente

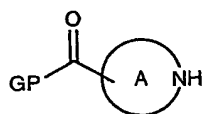
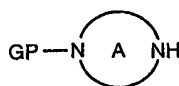
**III****VI**

donde A, L y B tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener mediante reacciones ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia, utilizando una u otra en función de cuál sea la estructura concreta que se quiera obtener.

Así, por ejemplo, los compuestos de fórmulas **III** y **VI** en los que el ciclo A está unido al fragmento -L-B a través de un átomo de nitrógeno que forma parte del mismo anillo (compuestos de fórmulas **IIIa** y **VIa** respectivamente)

**IIIa****VIa**

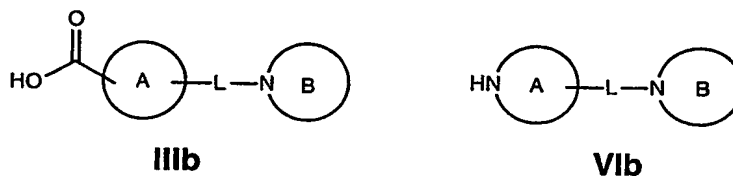
donde A, L y B tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener por alquilación de la amina del ciclo A, por reacción de los compuestos de fórmula **XII** y **XIII**, respectivamente,

**XII****XIII**

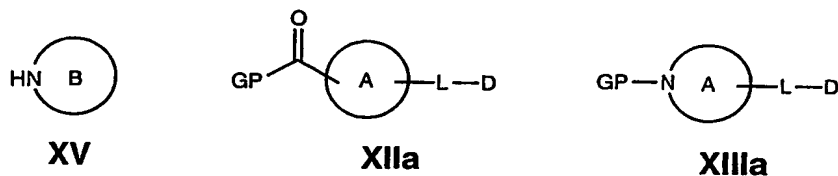
donde A tiene el significado anteriormente descrito y GP es un grupo protector adecuado, con un compuesto de fórmula D-L-B (**XIV**) donde D, L y B tienen el significado anteriormente descrito, y posterior eliminación del grupo protector. La reacción de **XII** o **XIII** con **XIV** se lleva a cabo bajo las condiciones standard de alquilación de aminas, esto es en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, o hidruro sódico en el seno de un disolvente adecuado tal como un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano o cloroformo). una amida sustituida (por ejemplo la

dimetilformamida) o un alcohol (por ejemplo etanol o butanol), y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente.

- 5 Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** también se pueden obtener por formación del enlace entre los grupos L y B. Cuando B es un ciclo Het¹ o Het² unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno que forma parte del mismo anillo (**IIIb** y **VIb**)

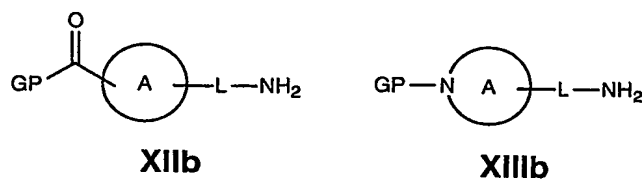


- 10 donde A y L tienen el significado anteriormente descrito, los compuestos de fórmulas **IIIb** y **VIb** se pueden obtener mediante la alquilación del nitrógeno de la amina del ciclo B (**XV**) con un compuesto de fórmula **XIIa** o **XIIIa** respectivamente,

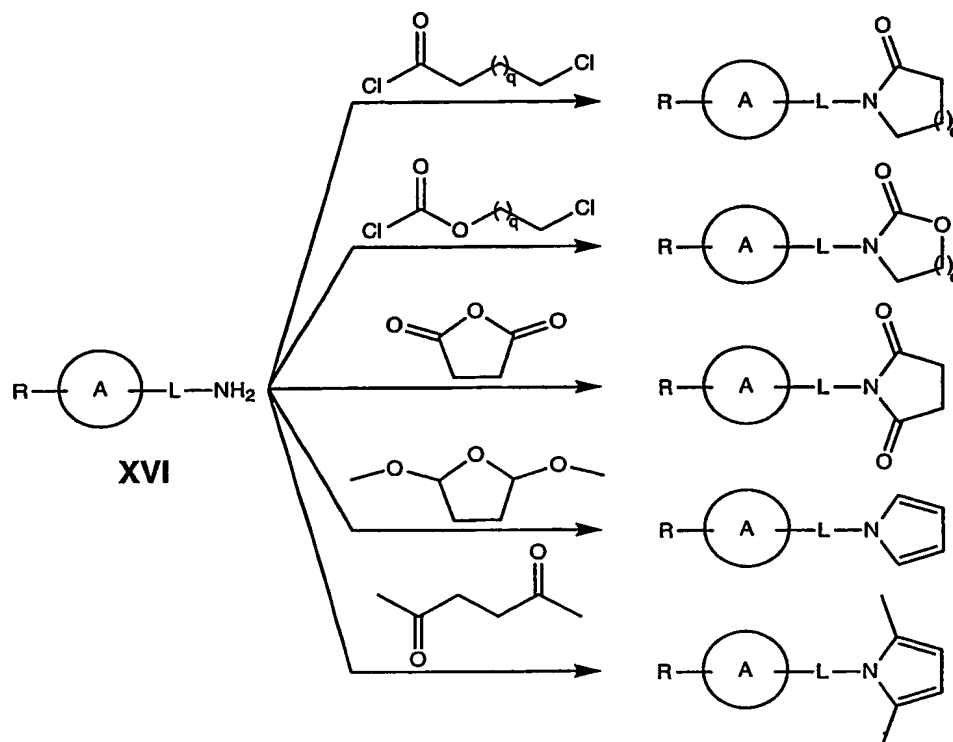


- 15 donde A, L, B, D y GP tienen el significado anteriormente descrito, bajo las condiciones descritas anteriormente para la alquilación de aminas, y posterior eliminación del grupo protector.

Alternativamente los compuestos de fórmulas **IIIb** y **VIb** también se pueden obtener por construcción del ciclo B sobre una amina primaria de fórmula **XIIb** o **XIIIb**



- 20 donde A, L y GP tienen el significado anteriormente descrito, por reacción con un compuesto bifuncional adecuado, y posterior eliminación del grupo protector GP. A continuación se muestran, a título de ejemplo, algunas reacciones posibles.



donde el compuesto **XVI** representa de forma conjunta los compuestos **XIIb** y **XIIIb**, A y L tienen el significado anteriormente descrito, q representa 0, 1 o 2 y R representa GP-CO- o GP-N.

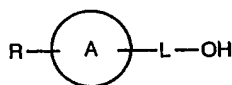
5 Cuando B representa una de las funciones ii, es decir -COR^e, -NR^fR^f, -OR^f, -SR^f, -S(O)_pR^e, -CONR^fR^f, -NR^fCOR^e, -NR^fCONR^fR^f, -NR^fCSNR^fR^f, -NR^fCOOR^e, -OCOR^e, -OCONR^fR^f, -NR^fSO₂R^e o -SO₂NR^fR^f, los compuestos de fórmulas **III** y **VI** se pueden obtener por formación de dichas funciones a partir de los
10 precursores adecuados para la obtención de cada una de ellas, utilizando reacciones habituales en química orgánica tales como las que se explican a continuación. Aunque no se mencione cada vez, siempre que en dichas reacciones como las que se explican a continuación esté presente un grupo protector GP en los productos de partida, hará falta una última etapa de desprotección para dar los compuestos de fórmulas **III** y **VI**.

15 Así, por ejemplo, los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -NHCOR^e y -NHSO₂R^e se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmulas **XIIb** y **XIIIb** por formación de las agrupaciones amida y sulfonamida, por reacción con un ácido R^eCOOH o un cloruro de sulfonilo R^eSO₂Cl, respectivamente, tal como se ha descrito anteriormente. También a partir de un compuesto de fórmula **XVI** se

17 pueden obtener los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -NHCOR^e o -NHSO₂R^e.

función urea, tiourea o carbamato. Así, los compuestos de fórmula **III** y **VI** donde B es un grupo $\text{-NHCONR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ se pueden obtener por ejemplo, según el método de obtención de ureas descrito anteriormente, así como los compuestos de fórmula **III** y **VI** donde B es un grupo $\text{-NHCSNR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$, que se pueden obtener según el mismo método pero utilizando tiofosgeno en lugar de trifosgeno como agente acoplante. Los compuestos de fórmula **III** y **VI** donde B representa una urea o tiourea de tipo $\text{-NHCONHR}^{\text{e}}$ o $\text{-NHCSNHR}^{\text{e}}$ se pueden obtener por reacción de una amina de fórmula **XVI** con un isocianato de fórmula $\text{R}^{\text{e}}\text{NCO}$ o un tioisocianato de fórmula $\text{R}^{\text{e}}\text{NCS}$, respectivamente. Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar la amina **XVI** con el isocianato o tioisocianato que se desee en el seno de un disolvente inerte como por ejemplo el tolueno, las amidas sustituidas como la dimetilformamida o éteres como el tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula **III** y **VI** donde B es un carbamato de tipo $\text{-NHCOOR}^{\text{e}}$ se pueden obtener por reacción de una amina **XVI** con un cloroformiato de fórmula ClCOOR^{e} , llevando a cabo la reacción en presencia de una base como una amina terciaria (triethylamina, diisopropyletilamina o *N*-metilmorfolina) y en el seno de un disolvente adecuado como por ejemplo los hidrocarburos halogenados como cloroformo o diclorometano. Finalmente un compuesto de fórmula **XVI** también se puede transformar en una amina secundaria o terciaria (es decir, un compuesto de fórmula **III** o **VI** donde el grupo B es $\text{-NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{e}}$) por alquilación mediante los métodos anteriormente descritos o bien por aminación reductiva de un aldehído o cetona. Esta reacción se lleva a cabo en general haciendo reaccionar la amina con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor como un hidruro metálico, por ejemplo el cianoborohidruro sódico o el triacetoxiborohidruro sódico, y en el seno de un disolvente adecuado como el metanol, el tetrahidrofurano, el acetonitrilo o mezclas de ellos, entre otros.

Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -OCOR^{e} , $\text{-OCONR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{f}}$, y -OR^{f} , se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula **XVIa**

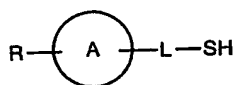


XVIa

donde R, A y L tienen el significado anteriormente descrito. Así, partiendo de dicho compuesto se pueden obtener fácilmente los compuestos **III** y **VI** que

contengan las agrupaciones éster y carbamato mediante las metodicas descritas anteriormente. Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es un éter -OR^e se pueden obtener por ejemplo mediante la reacción de Mitsunobu, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **XVIa** con otro alcohol de fórmula HOR^e en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD), en el seno de un disolvente adecuado como el tetrahidrofurano. La formación del éter también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el alcohol de fórmula **XVIa** con una base adecuada tal como carbonato potásico en el seno de un disolvente como acetona o 2-butanona y tratando la sal obtenida con un haluro de alquilo o un éster sulfonato, como por ejemplo cloruro, bromuro o ioduro de alquilo, o mesilato o tosilato de alquilo. Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -OR^f y R^f es hidrógeno se obtienen a partir de un alcohol de fórmula **XVIa** por desprotección.

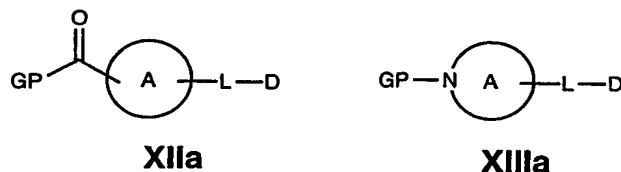
Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -SR^f y -S(O)_pR^e se pueden obtener en general a partir de un compuesto de fórmula **XVIb**

**XVIb**

donde R, A y L tienen el significado anteriormente descrito. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es un sulfuro -SR^e se pueden obtener haciendo reaccionar el tiol **XVIb** con un agente alquilante, preferiblemente un tosilato, en presencia de una base como el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y en el seno de un disolvente adecuado como la N,N-dimetilformamida y posterior eliminación del grupo protector. Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -SR^f y R^f es hidrógeno se obtienen directamente a partir del tiol de fórmula **XVIb** por desprotección. Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde B es -S(O)_pR^e se pueden obtener por oxidación del sulfuro previamente obtenido (**III** o **VI** donde B es un grupo -SR^e) utilizando un agente oxidante adecuado. Reactivos adecuados para la oxidación del sulfuro al sulfóxido (-SOR^e) incluyen entre otros el peróxido de hidrógeno, el ácido meta-cloroperbenzoico y el periodato sódico. La reacción de oxidación se lleva a cabo haciendo reaccionar el correspondiente sulfuro con un equivalente del agente oxidante en el seno de un disolvente adecuado como por ejemplo el diclorometano. Asimismo, los compuestos **III** y **VI** donde B es un grupo -SO₂R^e se pueden obtener a partir del correspondiente

sulfuro por reacción con dos equivalentes como mínimo de un agente oxidante adecuado, tal como el peróxido de hidrógeno, el tungstato sódico, el ácido metacloroperbenzoico o el permanganato potásico o bien a partir del correspondiente sulfóxido, por reacción con un equivalente como mínimo del agente oxidante.

- 5 Los compuestos de fórmulas **III** y **VI** donde **B** es una sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^f$), se pueden obtener, por ejemplo, mediante una secuencia que incluye la conversión de un compuesto de fórmula **XIIa** o **XIIIa**, respectivamente,



- 10 donde **A**, **L**, **D** y **GP** tienen el significado anteriormente descrito, en el tioacetato correspondiente ($-\text{SAC}$), la posterior transformación del tioacetato en el cloruro de sulfonilo correspondiente por tratamiento con cloro y la reacción de dicho cloruro de sulfonilo con una amina NHR^fR^f , siguiendo una secuencia análoga a la descrita por R. J. Watson y cols. en *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 683-685, seguido de la eliminación del grupo protector **GP**.

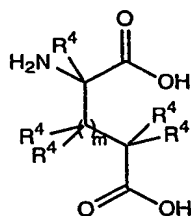
- 15 Los precursores de fórmulas **XII**, **XIII**, **XIIa**, **XIIIa**, **XIIb**, **XIIIb**, **XVIa** y **XVIb**, los cuales contienen grupos funcionales convenientemente protegidos, se pueden obtener por protección de compuestos comerciales o de compuestos obtenidos a partir de compuestos comerciales mediante procesos habituales en química orgánica.

- 20 Los precursores de fórmulas **Ila**, **IVa**, **Va**, **VIIIa**, **VIIIb**, **IX**, **X**, **XI**, **XIV** y **XV** pueden ser comerciales o bien se pueden obtener por transformación de compuestos comerciales mediante procesos ampliamente conocidos por un experto en la materia.

- 25 A título de ejemplo, los compuestos de fórmulas **Ila**, **IVa** y **Va** donde **E** es un éster o una amida, pueden ser comerciales o bien se pueden obtener a partir del aminoácido comercial (ácido 2,3-diaminopropiónico, serina y glutámico, respectivamente) por transformación del ácido carboxílico común en todos ellos en una agrupación éster o amida según los métodos anteriormente descritos. Los compuestos de fórmulas **Ila**, **IVa** y **Va** donde **E** es un grupo 5-tetrazolilo se pueden obtener en 2 etapas a partir de la amida primaria del aminoácido correspondiente. Dicha amida se transforma primeramente en el nitrilo por
- 30

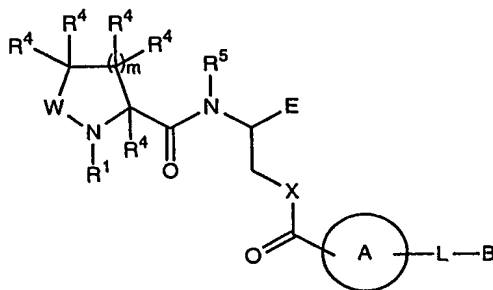
tratamiento con un agente deshidratante eficiente como el pentóxido de fósforo, el cloruro de fosforilo, el cloruro de tionilo o el anhídrido acético en el seno de un disolvente adecuado y a continuación el grupo ciano obtenido se convierte en un tetrazol por tratamiento con un equivalente de una azida tal como la azida de tributilestaño (previamente formada o formada *in situ* a partir de azida sódica y cloruro de tributilestaño) en el seno de un disolvente apolar como el xileno o tolueno a una temperatura comprendida entre la ambiental y la de reflujo del disolvente.

Asimismo, los compuestos de fórmula **VIIIb** pueden ser comerciales o bien se pueden obtener por deshidratación de un compuesto de fórmula **VIII***

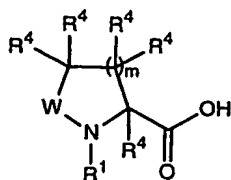
**VIII***

donde m y R^4 tienen el significado anteriormente descrito, es decir, por deshidratación de los ácidos aspártico y glutámico, cuando todos los grupos R^4 representan hidrógeno y m representa 0 y 1, respectivamente, o bien por deshidratación de derivados sustituidos de los mismos, cuando algún grupo R^4 es distinto de hidrógeno.

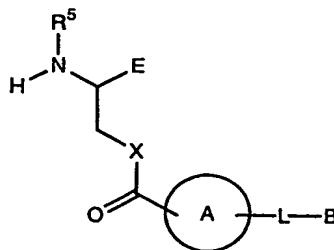
Los compuestos de fórmula **I** donde Z representa CO (**I***)

**I***

donde R^1 , R^4 , R^5 , W, E, X, A, L, B y m tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener también mediante la formación, en una última etapa, de la agrupación amida presente en la molécula a partir de los intermedios **VII** y **XVII**



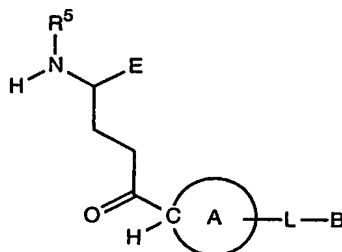
VII



XVII

donde R^1 , R^4 , R^5 , W , E , X , A , L , B y m tienen el significado anteriormente descrito, utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente para la formación de dicho enlace.

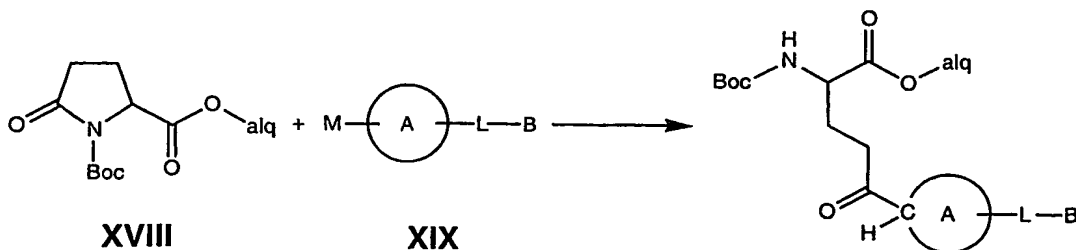
- 5 Los intermedios de fórmula **XVII** se pueden obtener en general de forma análoga a lo explicado anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula **I**, por formación de la agrupación $-XC(O)A-$. Los intermedios de fórmula **XVII** donde X es $-CH_2-$ y el ciclo A está unido al grupo carbonilo a través de un átomo de carbono que forma parte del mismo anillo (**XVIIa**)



XVIIa

10

donde R^5 , A , L , E y B tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener de forma análoga al método descrito por Ying-zi Xu y cols. en *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4069-4078, por reacción de los compuestos de fórmulas **XVIII** y **XIX** según se muestra en el siguiente esquema



XVIII

XIX

15

donde A , L y B tienen el significado anteriormente descrito, alq representa C_{1-8} alquilo y M representa Li , $Br-Mg-$, $Cl-Mg-$ o $I-Mg-$, y posterior transformación del compuesto obtenido en cualquier compuesto de fórmula **XVIIa** mediante reacciones habituales en química orgánica.

Alternativamente, los intermedios de fórmula XVII se pueden obtener por formación del enlace entre el ciclo A y L o bien por formación del enlace entre L y B, tal como se ha descrito anteriormente para la obtención de los compuestos III y VI, protegiendo los posibles grupos lábiles o reactivos de los precursores cuando sea necesario. Dichos precursores pueden ser comerciales o bien se pueden obtener fácilmente por aplicación de la química descrita a lo largo de la presente invención.

Otros métodos para la obtención de los compuestos de fórmula I consisten en formar, en una última etapa, el enlace entre el grupo R^1 y la amina secundaria al que va unido, el enlace entre el ciclo A y L o bien el enlace entre L y B, haciendo reaccionar en cada caso los precursores adecuados. Como será evidente para un experto en la materia, estas reacciones se llevan a cabo tal como se ha descrito anteriormente para la obtención de los compuestos de fórmulas VII, III y VI, protegiendo los posibles grupos lábiles o reactivos de los precursores cuando sea necesario. Dichos precursores pueden ser comerciales o bien se pueden obtener fácilmente por aplicación de la química descrita en la presente invención.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse también por interconversión a partir de otro compuesto de fórmula I, en una o varias etapas, utilizando reacciones habituales en química orgánica.

Por ejemplo, un grupo E se puede convertir en otro grupo E, por transformación de un ácido carboxílico en un éster o una amida tal como se ha descrito anteriormente. O bien a partir del éster o la amida se puede obtener el ácido carboxílico, mediante la hidrólisis de dichas funciones. La hidrólisis de un grupo éster para dar un grupo carboxi se puede llevar a cabo en presencia de una base como el hidróxido de potasio o el hidróxido de litio en el seno de un disolvente adecuado como por ejemplo el etanol, el tetrahidrofurano, mezclas etanol-agua y tetrahidrofurano-agua o bien en el seno de un disolvente apolar como el benceno en presencia de un éter corona, por ejemplo 18-C-6. La hidrólisis de la amida se puede llevar a cabo por ejemplo mediante el uso de un ácido fuerte tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico en el seno de un disolvente polar como el agua o mezclas etanol-agua, o bien en medio básico mediante el uso de una base fuerte como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio en etanol/agua. Alternativamente una amida primaria se puede

transformar en un grupo tetrazolilo tal como se ha descrito anteriormente.

También un grupo B se puede interconvertir en otro grupo B, dando lugar así a otros compuestos de fórmula I. Por ejemplo una amina puede ser alquilada o acilada o se puede transformar en una agrupación urea, tiourea, carbamato o amida; un grupo hidroxilo se puede transformar en una función éter, éster o carbamato y un tiol puede transformarse por ejemplo en una sulfonamida, un tioéter y éste en un sulfóxido o una sulfona. Todas estas transformaciones se pueden llevar a cabo en las condiciones descritas anteriormente para la obtención de los compuestos de fórmulas III y VI donde B es una de las funciones ii.

Otras transformaciones de grupos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I y que dan lugar a otros compuestos de fórmula I incluyen entre otras: la conversión de una amida en una tioamida, por ejemplo bajo las condiciones descritas anteriormente, la conversión de un grupo nitro en un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C o bien por tratamiento con un agente reductor adecuado como SnCl₂, y la sustitución de un grupo hidroxilo primario o secundario por un grupo amino, tioéter o halógeno previa conversión del hidroxilo en un buen grupo saliente por tratamiento, por ejemplo con un haluro de sulfonilo como el cloruro de tosilo en piridina. El tosilo resultante puede ser fácilmente desplazado por ejemplo por azida sódica, en el seno de un disolvente adecuado como mezclas *N,N*-dimetilformamida-agua para dar la azida correspondiente, que por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C se puede transformar en la amina correspondiente. Asimismo se puede tratar dicho tosilo con un tiol en presencia de una base como el DBU, en el seno de un disolvente adecuado como la *N,N*-dimetilformamida para dar el correspondiente tioéter. O bien el tosilo resultante se puede tratar por ejemplo con ioduro sódico en acetona, cloruro de litio en *N,N*-dimetilformamida o etanol, o bromuro sódico en *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, para dar el correspondiente haluro.

Las sales de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante métodos convencionales por tratamiento por ejemplo con un ácido como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido oxálico o ácido metansulfónico, o por tratamiento con una base como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas de las integrinas α_4 , las cuales se hallan

implicadas en numerosos procesos patológicos de adhesión celular. Por ello, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por integrinas α_4 . En una realización preferida los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, inmunes y/o autoinmunes tales como: enfermedades que son consecuencia de una reacción alérgica, como por ejemplo el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis alérgica y la conjuntivitis alérgica; enfermedades inflamatorias con componente autoinmune, como por ejemplo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la psoriasis, y la diabetes; la enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; procesos inflamatorios de origen autoinmune causados por trasplantes o rechazos; procesos inflamatorios que son consecuencia del tratamiento de revascularización de vasos sanguíneos; así como otras enfermedades inflamatorias tales como la encefalomiелitis, la hepatitis, la bronquitis, el eczema pulmonar, la vasculitis y la aterosclerosis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento de otras patologías mediadas por integrinas α_4 . Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden inhibir la proliferación celular y podrían ser útiles por tanto en el tratamiento o prevención de metástasis tumorales. Otras aplicaciones de los compuestos de fórmula I incluyen el tratamiento o prevención de enfermedades degenerativas, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la artrosis, y de procesos de isquemia y reperusión incluyendo entre otros los síndromes coronarios agudos y los accidentes cerebrovasculares.

De acuerdo con la actividad de los productos aquí descritos, la presente invención se refiere también a composiciones que contienen un compuesto de la presente invención, junto con un excipiente u otros agentes auxiliares en caso necesario. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal y tópica.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el material de la presente invención puede ser administrado en forma de una composición líquida, por ejemplo en forma de una suspensión o una emulsión.

seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón
5 sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o
10 simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco,
15 parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y
20 colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles y propilenglicol. Dichas composiciones pueden también
25 contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilenglicol, polietilenglicol o
30 aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, conservantes, emulsionantes y dispersantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir

de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

El compuesto puede también ser formulado en forma sólida, disuelto o dispersado en un vehículo adecuado, para su administración por inhalación en envase multidosis o unidosis. La preparación destinada a ser administrada en forma de aerosol (dispersión de partículas sólidas o líquidas en un gas) emplea un dispositivo adecuado para su administración que puede ser un nebulizador, un inhalador presurizado con válvula dosificadora o un inhalador de polvo seco. En función de ello el compuesto se formulará con excipientes como agentes propelentes que generan la presión necesaria para asegurar la proyección de la formulación, solubilizantes, emulgentes, viscosizantes, conservantes, estabilizantes y lubricantes que evitan el bloqueo de la válvula.

Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o hidrófila como polietilenglicoles

El compuesto puede también ser formulado para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar utilizando el siguiente test:

Inhibición de la adhesión celular dependiente de $\alpha_4\beta_1$

La inhibición de la adhesión celular dependiente de $\alpha_4\beta_1$ se ensaya mediante la evaluación de la interacción entre el péptido CS-1 (H-CLHGPEILDVPST-CONH₂) y células Jurkat (línea de linfocitos T que expresan la integrina $\alpha_4\beta_1$ de forma activada pero no la integrina $\alpha_4\beta_7$) después de la preincubación de dichas células con los compuestos de fórmula I a estudiar.

1.- Preparación de las placas recubiertas de CS-1

Se emplean placas de 96 pocillos (Costar 3925). Se adicionan 200 μ L de albúmina bovina sérica al 2% (BSA, Sigma A-4503) por pocillo y se incuba la placa durante 2 horas a 37 °C. Se elimina la solución y se lava la placa dos veces

con 200 μ L de solución salina tamponada con fosfato (*Phosphate Buffered Saline*, PBS) (Gibco 14190-094). A continuación se añaden 200 μ L de una solución 10 μ g/mL de 3-(2-piridilditio)propanoato de *N*-succinimidilo (SPDP, Sigma P-3415) y se incuba a 37 °C durante 30 minutos. Se elimina la solución sobrante y se lava dos veces con 200 μ L de PBS. A continuación se añaden 200 μ L de una solución 25 μ g/mL (equivalente a 5 μ g/pocillo) del péptido CS-1, sintetizado por química convencional en fase sólida y purificado por HPLC. Su identidad está determinada por análisis elemental y espectrometría de masas. Esta placa se incuba a 37 °C durante 2 horas y a continuación a 4 °C durante toda la noche.

10 2.- Línea celular Jurkat: cultivo y marcaje con fluorescencia

Las células Jurkat se mantienen mediante pases repetidos a una densidad de 2×10^5 a $1,5 \times 10^6$ células/mL en medio RPMI 1640 (Gibco 21875-034) suplementado con 10% de suero bovino fetal (FCS, Gibco 10270-106).

Se extraen 50×10^6 células, se centrifugan (1200 rpm, 10 min, temperatura ambiente) y se elimina el medio. Se resuspenden en 5 mL de RPMI sin suero y se agregan 10 μ L de una solución 1 mM del fluoróforo calceína.AM (Molecular Probes, C-3100). Se incuba la suspensión durante 30 min a 37 °C en un lugar protegido de la luz agitando ocasionalmente. Se agregan 40 mL de RPMI para parar el marcaje y se centrifuga (1200 rpm, 10 min, temperatura ambiente). Se elimina el medio y se lavan las células marcadas con 40 mL de RPMI para eliminar la sonda no incorporada. Finalmente se resuspenden las células en un volumen necesario de RPMI con 10% FCS para obtener 8×10^6 cel/mL.

20 3.- Experimento de adhesión

Se lava la placa con PBS (2 lavados de 200 μ L cada uno) y se bloquea con 200 μ L de BSA al 1% por pocillo durante un mínimo de 1 hora a temperatura ambiente.

Los productos de estudio están disueltos en dimetilsulfóxido a una concentración de 10 mM y se preparan diluciones de los mismos en medio RPMI con 10% FCS. Se preincuban los productos con las células Jurkat durante 30 minutos a 37 °C, de manera que la concentración de los productos oscila entre 10 μ M y 1 nM, la densidad celular es 4×10^6 cel/mL y la concentración máxima de dimetilsulfóxido es 0,1%.

Se agregan 100 μ L por pocillo de la mezcla célula-producto (densidad celular, 4×10^5 cel/poc). En los pocillos control se omite el producto y en los blancos se omiten las células o el CS-1. La placa se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente en lugar protegido de la luz. La placa se lava con RPMI (2 lavados de 200 μ L) y se agregan 100 μ L de PBS. La placa se lee con un lector de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y 530 nm de emisión.

La adhesión máxima (100%) viene determinada por la media de intensidad de fluorescencia (IF) de los pocillos control y la mínima por los blancos. Los porcentajes de inhibición de la adhesión se calculan mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Inhibición} = 100 - \frac{\text{IF}_{\text{producto}} - \text{IF}_{\text{blanco}}}{\text{IF}_{\text{control}} - \text{IF}_{\text{blanco}}} \times 100$$

En los casos en que es conveniente calcular la CI_{50} (concentración que inhibe al 50%) se estudian un mínimo de seis concentraciones del producto y los porcentajes de inhibición se ajustan a una curva dosis-respuesta de pendiente variable.

En la siguiente tabla se recoge la CI_{50} de compuestos representativos de la presente invención, expresada a una concentración de nM.

Compuesto (nº ejemplo)	CI_{50} (nM)
54	22
55	58
56	23
58	166
59	13.3
60	11.6
61	2.3
62	188
63	198
64	196

65	45
66	3.5
67	33.0
70	17
71	37
72	15
73	57
74	48
75	101
76	67
77	247
79	7.6
80	0.5
81	33
82	89
83	65
84	6.0
85	12.0
86	18
87	14.1
89	7.7
91	64.6
93	26.7
94	14.1
95	4.9
97	122
98	17.7
99	13.1

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención. Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

AcOEt: acetato de etilo

5 DCC: dicitohexilcarbodiimida

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

DIEA: diisopropiletilamina

DMF: dimetilformamida

EDC: *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

5 MeOH: metanol

NHS: *N*-hidroxisuccinimida

NMM: *N*-metilmorfolina

NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

TEA: trietilamina

10 THF: tetrahidrofurano

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

4-Aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina

Sobre una solución de 4-(aminometil)piperidina (100 g, 0.88 mol) en CHCl₃ (550 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona dicarbonato de di-*tert*-butilo (98 g, 0.45 mol) disuelto en CHCl₃ (350 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación se lava con H₂O y la fase acuosa se reextrae con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se eliminan los disolventes, obteniéndose 84.5 g del compuesto titular (rto 88%).

¹H RMN (80MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.11 (d ancho, J = 13.4 Hz, 2 H), 2.69 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.8-0.8 (señal compleja, 7 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo

25 a) 4-Piperidilmetanol

Sobre una mezcla de 8.82 g (0.232 mol) de LiAlH₄ y 125 mL de THF enfriada a 0 °C se añade gota a gota y bajo atmósfera de argón, una solución de isonipecotato de etilo (18 mL, 0.117 mol) en THF (325 mL) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Lentamente se añade, a 0 °C, una mezcla de 12.03 mL de H₂O y 25 mL de THF, seguida de una mezcla de 10.03 mL de NaOH al 15% y 32.4 mL de H₂O. La mezcla resultante se filtra lavando con THF y se evapora el disolvente. El residuo se reparte en H₂O y CHCl₃, se separan las fases, la acuosa se extrae con CHCl₃ y las fases orgánicas juntas se secan

sobre Na_2SO_4 y se concentran. Se obtienen 8.2 g del producto deseado (rto: 61%).

b) (1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metanol

Sobre una solución de 4-piperidilmetanol (obtenido en el apartado anterior) (15.3 g, 133 mmol) en DMF (160 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argon, se adiciona dicarbonato de di-*tert*-butilo (29 g, 133 mmol) disuelto en DMF (80 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de THF (100 mL), MeOH (100 mL), y NaOH 1N (100 mL) que se agita a temperatura ambiente 18 h. Se evapora la fase orgánica y la acuosa se extrae con CHCl_3 tres veces. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se obtienen 23.0 g del producto deseado (rto: 80%).

c) Compuesto titular

Sobre una solución del producto obtenido en el apartado anterior (6.8 g, 31 mmol) y DIEA (5.75 mL, 33 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argon, se añade gota a gota cloruro de mesilo (2.4 mL, 31 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se trata con H_2O , se separan las fases y la fase acuosa se reextrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto titular en un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (d ancho, $J = 11.8$ Hz, 2 H), 4.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.69 (t ancho, $J = 12.4$ Hz, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 1.72 (d ancho, $J = 12.9$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

25 Clorhidrato de 4-(2-pirrolidinona-1-ilmetil)piperidina

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(3-cloropropilcarbonilaminometil)piperidina

Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (7 g, 33 mmol) y de TEA (5.46 mL, 39 mmol) en CHCl_3 (250 mL), enfriada a 0 °C, se añade gota a gota y bajo atmósfera de argon una solución de cloruro de 4-clorobutanoflo (3.66 mL, 33 mmol) en CHCl_3 (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra. El residuo se trata con NaHCO_3 0.2 M y CHCl_3 . Se separan las fases, la acuosa se reextrae con CHCl_3 y las fases orgánicas juntas

se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

b) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidina

Sobre una solución del compuesto obtenido en el apartado anterior (10,5 g, 33 mmol) en DMF (160 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente *tert*-butóxido de potasio (3.8 g, 34 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se trata con tampón fosfato y CHCl₃. Se separan las fases, la acuosa se reextrae con CHCl₃ y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de CH₂Cl₂/MeOH de polaridad creciente. Se obtienen 4.3 g del compuesto deseado (rto: 33%).

c) Compuesto titular

En un matraz se mezclan, bajo atmósfera de argón, el compuesto obtenido en el apartado anterior (4.3 g, 11 mmol) y una mezcla dioxano/HCl_(g) 4 M (30 mL). Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad mediante la adición de CH₂Cl₂ al final de la evaporación. Se obtienen 2.4 g del compuesto titular (rto: cuantitativo).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (TMS): 4.50 (s, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Clorhidrato de 2-(4-piperidilmetil)benzo[c]pirrolidin-1-ona

a) 2-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]benzo[c]pirrolidin-1-ona

Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (6 g, 28 mmol) y de ácido 2-formilbenzoico (4.8 g, 32 mmol) en MeOH (53 mL) y H₂O (5.3 mL) se añade lentamente cianoborohidruro de sodio (2.64 g, 42 mmol) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante una noche. Se añade NaOH al 10% (6.3 mL) y se evapora el MeOH. Se extrae con AcOEt y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando AcOEt como eluyente. Se obtienen 2.15 g del compuesto deseado (rto: 33%).

b) Compuesto titular

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 2-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]benzo[*c*]pirrolidin-1-ona (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento

cuantitativo.
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.76 (m, 1 H), 7.58 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.58 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.40 (d, J = 12.7 Hz, 2 H), 2.98 (t ancho, J = 12.3 Hz, 2 H), 2.16 (m, 1 H), 1.92 (d ancho, J = 14.2 Hz, 2 H), 1.48 (m, 2 H).

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Clorhidrato de 4-[(2,5-pirrolidindiona-1-il)metil]piperidina

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[(2,5-pirrolidindiona-1-il)metil]piperidina

15 Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (5 g, 23 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se añade lentamente y bajo atmósfera de argon anhídrido succínico (4.7 g, 46 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, se adiciona lentamente 1,1'-carbonildiimidazol y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se trata con H₂O y AcOEt. Se filtra, se
 20 separan las fases y la orgánica se lava con solución de NaHSO₄ al 40%. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra, obteniéndose 5.9 g del compuesto deseado (rto: 87%).

b) Compuesto titular

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2,5-pirrolidindiona-1-il)metil]piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 76%.

30 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (TMS): 3.88 (s, 2 H), 3.41 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.33 (d ancho, J = 12.8 Hz, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.71 (s, 4 H), 1.90 (m, 3 H), 1.51 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Clorhidrato de 3-[(4-piperidil)metil]oxazolidin-2-ona

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando cloroformiato de 2-cloroetilo en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 78%.

b) 3-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]oxazolidin-2-ona

5 Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) (4 g, 12 mmol) en DMF (60 mL) se añade lentamente y bajo atmósfera de argón hidruro sódico al 50% (0.6 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 40 °C durante una noche. Se añaden
10 unas gotas de H₂O y se evapora la mezcla a sequedad. El residuo se reparte entre tampón fosfato (pH = 7.8) y CH₂Cl₂, se separan las fases, la acuosa se reextrae con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtienen 2.1 g del compuesto deseado (rto: 59%).

15 **c) Compuesto titular**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 3-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]oxazolidin-2-ona (obtenida en el apartado anterior) como producto de
20 partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.34 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.17 (m, 1 H), 3.02 (m, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

2-Fenil-1-[(4-piperidil)metil]imidazol

a) 1-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-fenilimidazol

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 6, pero utilizando THF como disolvente y mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo (obtenido en el ejemplo de referencia 2) y 2-fenilimidazol como reactivos, en lugar de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina, y llevando a cabo la reacción a la
30 temperatura de ebullición del disolvente se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 61%.

b) Compuesto titular

En un matraz se mezclan, bajo atmósfera de argón, el compuesto obtenido en el apartado anterior (1.1 g, 2 mmol) y 2-fenilimidazol (0.3 g, 2 mmol). Se calienta a 60 °C durante 24 h. Se enfría y se diluye con 10 mL de THF. Se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtienen 0.4 g del compuesto titular (rto: 36%).

Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se reparte entre solución de NaOH 1 N y CHCl₃. Se separan las fases y la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose 0.62 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 87%).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.40-7.90 (señal compleja, 5 H), 7.10 (d, J = 1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 1 Hz, 1 H), 3.87 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 2.51 (m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

2-Metil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina

- 10 **a) 4-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitropiridina**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 4-cloro-3-nitropiridina en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 48%.

b) 3-Amino-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina

- 15 Una solución del producto obtenido en el apartado anterior (26.2 g, 77 mmol) en MeOH (500 mL) se hidrogena a presión atmosférica en presencia de Pd/C 10% (3.83 g) durante 18 h. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente, obteniéndose 22.9 g de un crudo que se utiliza directamente en el paso siguiente.

c) 1-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-metilimidazo[4,5-c]piridina

- 20 Sobre una solución de 3-amino-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (obtenida en el apartado anterior) (22.9 g, 70 mmol) en EtOH (350 mL) se adiciona bajo atmósfera de argon clorhidrato de acetimidato de etilo (9.2 g, 74 mmol) y se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación se añade un segundo equivalente de clorhidrato de acetimidato de etilo (9.2 g, 74 mmol) y se continúa calentando a reflujo durante 18 h y se añade un tercer equivalente de clorhidrato de acetimidato de etilo (9.2 g, 74 mmol) y se calienta durante 4 h más.
- 25 La solución resultante se concentra al vacío y se reparte en CHCl₃ y solución de NaOH 0.5 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se eliminan los disolventes, obteniéndose 30 g de un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel (CHCl₃:MeOH 10%), para dar 23.4 g de un sólido amarillo (rto: 95%).
- 30

d) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 7, pero utilizando 1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-

metilimidazo[4,5-*c*]piridina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtienen 15.8 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 98%).

¹H RMN (80MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.96 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.06 (d ancho, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.51 (t ancho, J = 12.7 Hz, 2 H), 2.2-1.0 (señal compleja, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

Diclorhidrato de 2-etil-5,7-dimetil-3-(piperidin-4-ilmetil)imidazo[4,5-*b*]piridina
a) 3-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridina

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 6, pero utilizando mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo (obtenido en el ejemplo de referencia 2) y 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenido según se describe en la patente EP 400974) como reactivos, en lugar de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-
 15 cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina, y llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 61%.

b) Compuesto titular

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 3-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.36 (s, 1 H), 4.47 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.78 (s, 3 H), 3.67 (m, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.44 (m, 1 H), 1.92 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.56 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

1-(2-Etoxietyl)-2-[(1-piperazinil)metil]benzimidazol

a) 2-[(4-Formilpiperazin-1-il)metil]benzimidazol

30 Sobre una solución de 1-formilpiperazina (23.1 mL, 0.225 mol) en etanol (70 mL), calentada a 60 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una solución de 2-clorometilbenzimidazol (15 g, 0.090 mol) en etanol (100 mL) y DMF (25 mL). La mezcla se agita a 60 °C durante 2 horas, se evaporan los disolventes y el residuo

resultante se trata con solución de NaOH 4 N (40 mL). Se extrae con CHCl_3 , las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se obtienen 30 g de crudo que se utilizan directamente en la siguiente etapa.

b) 1-(2-Etoxietil)-2-[(4-formilpiperazin-1-il)metil]benzimidazol

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 6, pero utilizando el crudo obtenido en el apartado anterior y 2-bromoetil etil éter como reactivos, en lugar de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina, y llevando a cabo la reacción a 60 °C se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 32%.

10 **c) Compuesto titular**

Una solución de 1-(2-etoxietil)-2-[(4-formilpiperazin-1-il)metil]benzimidazol (obtenido en el apartado anterior) (2 g, 6 mmol) en MeOH (30 mL) y HCl al 10% (17 mL) se calienta a reflujo durante 1 hora. Se evapora el MeOH y el residuo se trata con solución de NaOH 1 N y se extrae con CHCl_3 . Se seca la fase orgánica
15 sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando como eluyente mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ de polaridad creciente. Se obtienen 0.94 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 50%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.70 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H),
20 4.52 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 3.40 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 1.69 (s ancho, 1 H), 1.12 (t, $J = 7$ Hz, 3 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

1-(2-Piridilmetil)piperazina

a) Clorhidrato de 2-clorometilpiridina

25 Sobre una solución de 2-piridilmetanol (141.88 mL, 1.47 mol) en CH_2Cl_2 anhidro (800 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argon, se añade gota a gota SOCl_2 (104.4 mL, 1.43 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se utiliza directamente en la siguiente etapa.

30 **b) Compuesto titular**

Sobre una solución de piperazina (124 g, 1.44 mol) en H_2O (500 mL) enfriada a 0 °C se adiciona gota a gota primero HCl 37%, (129 mL, 1.57 mol) y a continuación una solución de clorhidrato de 2-clorometilpiridina (obtenida en el

apartado anterior) (0.735 moles teóricos) en H₂O (400 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 horas y se extrae con AcOEt. La fase acuosa resultante se extrae varias veces con el mismo disolvente a distintos pH: basificando progresivamente por adición de NaOH sólido, se extrae primero a pH

5 neutro, después a pH ligeramente básico y finalmente a pH básico. La fase orgánica resultante de esta última extracción se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad obteniéndose 204 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 80%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.47 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H),

10 7.32 (m, 1 H), 4.85 (s ancho, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.00 (m, 4 H), 2.58 (m, 4 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

1-(2-Tienilmetil)piperazina

Una suspensión de 2-tienilmetanamina (5.0 g, 44 mmol), clorhidrato de bis-(2-cloroetil)amina (7.8 g, 44 mmol) y K₂CO₃ (3.1 g, 22 mmol) en 1-butanol (30 mL)

15 se calienta a reflujo durante una noche bajo atmósfera de argon. Se adiciona un segundo equivalente de K₂CO₃ (3.1 g, 22 mmol) y se sigue calentando a reflujo durante una noche más. La mezcla resultante se concentra a sequedad y el residuo se reparte entre CHCl₃ y solución de NaOH 0.5 N. Se separan las fases,

la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El crudo

20 resultante se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando mezclas de CHCl₃/MeOH/NH₃ de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 0.28 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 3%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.28 (m, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.41 (m, 4 H).

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

1-(2-Aminoetil)-4-*tert*-butoxicarbonilpiperazina

a) 1-(2-Benzilidenaminoetil)piperazina

Una mezcla de 1-(2-aminoetil)piperazina (10.2 mL, 78.9 mmol), benzaldehído (8.1 mL, 78.9 mmol) y tolueno (100 mL) bajo atmósfera de argon se

30 calienta a reflujo en un Dean-Stark durante una noche. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se utiliza directamente en la siguiente etapa.

b) Compuesto titular

Sobre la mezcla obtenida en el apartado anterior, enfriada a 0 °C, se añade lentamente dicarbonato de di-*tert*-butilo (17.2 g, 78.9 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo se trata con solución de KHSO₄ 1 N. Se lava 3 veces con AcOEt y se basifica en frío con solución de NaOH 2 N. Se añade CHCl₃, se separan las fases, y las fases orgánicas juntas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto titular en un rendimiento del 77%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 3.43 (m, 4 H), 2.78 (m, 2 H), 2.39 (m, 6 H), 1.56 (s ancho, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Clorhidrato de 4-[(3-metilbutanoilamino)metil]piperidina

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[(3-metilbutanoilamino)metil]piperidina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando cloruro de isopentanollo en lugar de cloruro de 4-clorobutanollo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 46%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.88 (s, 3 H), 3.33 (m, 2 H), 3.14 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.96 (t ancho, J = 12.2 Hz, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.90 (m, 3 H), 1.40 (m, 2 H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Clorhidrato de *N-tert*-butil-*N'*-(4-piperidilmetil)urea

a) *N-tert*-Butil-*N'*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]urea

Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (5 g, 23 mmol) en DMF (20 mL), se añade gota a gota y bajo atmósfera de argón isocianato de *tert*-butilo (2.63 mL, 23 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una

noche y se concentra a sequedad obteniéndose el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N-tert*-butil-*N'*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]urea (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.92 (s, 4 H), 3.37 (m, 2 H), 2.97 (m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.43 (m, 2 H), 1.31 (s, 9 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Clorhidrato de (4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo

a) [(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando cloroformiato de isobutilo en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 69%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando [(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo (obtenido en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.67 (s ancho, 1 H), 9.65 (s ancho, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.51 (d ancho, J = 12.1 Hz, 2 H), 3.27 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.62 (m, 2 H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Clorhidrato de *N*-(4-piperidilmetil)isopropansulfonamida

a) *N*-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]isopropansulfonamida

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando cloruro de isopropilsulfonilo en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 9%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N*[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-

il)metil]isopropansulfonamida (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 5.04 (s, 3 H), 3.52 (m, 2 H), 3.17 (m, 5 H), 2.18 (m, 2 H), 2.01 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 6 H).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

Clorhidrato de *N*-isopropil-*N'*-(4-piperidilmetil)tiourea

a) *N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-*N'*-isopropiltiourea

10 Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (3 g, 14 mmol) en THF (20 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota isotiocianato de isopropilo (1.5 mL, 14 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se trata con NaHCO_3 0.2 M. Se separan las fases, la acuosa se reextrae con CHCl_3 y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 48%.

15 b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-*N'*-isopropiltiourea (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

20 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 4.84 (s, 4 H), 4.30 (m, 1 H), 3.45 (m, 4 H), 2.96 (t ancho, $J = 12.7$ Hz, 2 H), 1.95 (m, 3 H), 1.43 (m, 2 H), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

4-(1-Pirrolilmetil)piperidina

25 a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(1-pirrolilmetil)piperidina

Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (5 g, 23.3 mol) en ácido acético (123.7 mL), se añade lentamente y bajo atmósfera de argón 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (3.0 mL, 23.3 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando como eluyente mezclas AcOEt /hexano de polaridad creciente. Se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 37%.

30 b) Compuesto titular

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 7, pero utilizando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(1-pirrolilmetil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida y purificando el crudo obtenido por cromatografía sobre sílica-gel utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 14%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 6.62 (m, 2 H), 6.13 (m, 2 H), 3.72 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H), 1.20 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

10 Clorhidrato de 4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 19, pero utilizando acetnilacetona en lugar de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 34%.

b) Compuesto titular

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 5.58 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 3.72 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.19 (s, 6 H), 2.03 (m, 1 H), 1.81 (m, 2 H), 1.20 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

25 Diclorhidrato de 4-(dimetilaminometil)piperidina

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(dimetilaminometil)piperidina

30 Sobre una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (5 g, 23.3 mmol) en acetonitrilo se añade formaldehído al 37% en agua (17.5 mL, 233.3 mmol) y cianoborohidruro de sodio (4.4 g, 70.0 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se lleva a pH neutro mediante la adición de ácido acético glacial (2.3 mL) y se agita durante 45 min. Se concentra a sequedad y el residuo se trata con NaOH 2 N y se extrae con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica-gel utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 14%.

cromatografía sobre sílica-gel utilizando mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 851 mg del producto deseado (rto: 9%).

b) Compuesto titular

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(dimetilaminometil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ (TMS): 4.17 (s, 3 H), 3.36 (m, 2 H), 2.98 (m, 4 H), 2.83 (s, 6 H), 2.17 (m, 1 H), 2.02 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

Clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina

a) 4-*tert*-Butoxicarbonil-1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 21 pero partiendo de 1-(2-aminoetil)-4-*tert*-butoxicarbonilpiperazina (obtenida en el ejemplo de referencia 13) en lugar de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 45%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.42 (m, 4 H), 2.45 (m, 8 H), 2.24 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H).

20

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 4-*tert*-butoxicarbonil-1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

Diclorhidrato de 2-etil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina

a) 1-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-etilimidazo[4,5-*c*]piridina

30 Sobre una solución de 3-amino-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (obtenida en el apartado.b del ejemplo de referencia 8) (2 g, 5.94 mmol) en DMF (16 mL), se añade primero una espátula de ácido para-toluensulfónico, y a continuación ortopropionato de trietilo (7.3 g, 41.5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 1 h, se evapora la DMF y el residuo se reparte entre CHCl_3 y NaOH 0.1 M. Las fases orgánicas

juntas se lavan con H₂O, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando como eluyente CHCl₃/MeOH (9:1), obteniéndose el compuesto deseado en un rendimiento del 7%.

5 b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-etilimidazo[4,5-*c*]piridina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD+ CDCl₃) δ (TMS): 9.00 (s, 1 H), 8.47 (m, 2 H), 4.40 (s, 3 H), 4.36 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.07 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 1.91 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.51 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Diclorhidrato de 3*H*-2-oxo-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina

15 a) 3*H*-1-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-oxoimidazo[4,5-*c*]piridina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 5, pero utilizando únicamente 3-amino-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (obtenida en el apartado b del ejemplo de referencia 8) y 1,1'-carbonildiimidazol como reactivos, se obtiene el

20 compuesto deseado en un rendimiento del 6%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 3*H*-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-oxoimidazo[4,5-*c*]piridina (obtenida en el apartado anterior) como producto de

25 partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 68%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.46 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 4.82 (s, 4 H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.41 (d ancho, J = 12.9 Hz, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

30 Clorhidrato de 4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina

a) 2-(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)etanol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 2, pero partiendo de 2-(4-piperidil)etanol en lugar de 4-piperidilmetanol, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 50%.

b) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior en lugar de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina y utilizando cloroformiato de fenilo en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 93%.

c) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina

10 Sobre una solución del compuesto obtenido en el apartado anterior (1.5 g, 4.29 mmol) en piridina (10 mL), se añade, bajo atmósfera de argon, pirrolidina (0.36 mL, 4.29 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo obtenido se reparte entre H₂O y CHCl₃. Se separan las fases y las fases orgánicas juntas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran. Se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando AcOEt/hexano (1:1) como eluyente. Se obtienen 0.49 g
15 del compuesto deseado (rto: 35%).

d) Compuesto titular

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.62 (s ancho, 1 H), 9.30 (s ancho, 1 H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.36 (m, 4 H), 2.87 (m, 2 H), 1.93 (m, 5 H), 1.60 (m, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

25 **Diclorhidrato de 2-[(4-piperidilmetil)amino]-4-(trifluorometil)pirimidina**

a) 2-[[1-(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]-4-(trifluorometil)-pirimidina

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo y utilizando acetonitrilo como disolvente, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 82%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 2-[[1-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]-

4-(trifluorometil)pirimidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.83 (s, 4 H), 3.65 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.39 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.01 (m, 3 H), 1.48 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

Triclorhidrato de 1-metil-4-[(4-piperidil)metil]piperazina

a) 4-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-1-metilpiperazina

Sobre una solución de mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo, obtenido en el ejemplo de referencia 2 (1.0 g, 3.48 mmol), en NMP, se añade, bajo atmósfera de argon, 1-metilpiperazina (0.75 mL, 6.8 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 85 °C durante 48 h. Se concentra a sequedad y el residuo obtenido se reparte entre NaHCO₃ 0.2 M y CHCl₃. Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando CHCl₃/MeOH 2% como eluyente. Se obtienen 0.61 g del compuesto deseado (rto: 62%).

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-1-metilpiperazina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.84 (s, 4 H), 3.66 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.31 (m, 8 H), 3.03 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.15 (m, 3 H), 1.51 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

25 Diclorhidrato de 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(piperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-*b*]piridina

a) Mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 2, pero partiendo de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etanol (obtenido en el apartado a del ejemplo de referencia 25) y utilizando TEA en lugar de DIEA y CHCl₃ en lugar de CH₂Cl₂, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

b) 2-Etil-5,7-dimetil-3-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-*b*]piridina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 6, pero utilizando mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (obtenido en el apartado anterior) y 3*H*-2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridina (obtenido según se describe en la patente EP 400974) como reactivos, en lugar de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina, y llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 37%.

c) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.56 (s, 1 H), 5.06 (s, 3 H), 4.75 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.85 (s, 6 H), 2.36 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H), 2.01 (m, 1 H), 1.77 (m, 5 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

Diclorhidrato de *N*-[2-(4-piperidil)etil]morfolina

a) *N*-[2-(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]morfolina

Sobre una mezcla de morfolina (0.56 mL, 6.5 mmol), Na₂CO₃ (0.68 g, 6.5 mmol), KI (36 mg) y 2-butanona (50 mL), se añade poco a poco y bajo atmósfera de argón, mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo, obtenido en el apartado a del ejemplo de referencia 28 (1 g, 3.25 mmol) y la mezcla resultante se agita a reflujo durante una noche. Se filtra y se concentra, obteniéndose un residuo que se reparte entre NaHCO₃ 0.2 M y CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando CHCl₃/MeOH 2% como eluyente. Se obtienen 0.65 g del compuesto deseado (rto: 67%).

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N*-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-

il)etil]morfolina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.83 (s, 3 H), 4.03 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 3.25 (m, 4 H), 2.99 (m, 2 H), 1.98 (d ancho, J = 14.3 Hz, 2 H), 1.80 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

Diclorhidrato de 2-dimetilamino-*N*-(4-piperidilmetil)acetamida

a) *N*-[(Dimetilamino)acetoxi]succinimida

Sobre una solución de clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina (1.95 g, 14 mmol), TEA (3.2 mL, 23 mmol) y NHS (1.61 g, 14 mmol) en CHCl₃ (125 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argon, se adiciona DCC (2.9 g, 14 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y la solución se concentra a sequedad. Se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

b) *N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-dimetilaminoacetamida

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3 pero utilizando el crudo obtenido en el apartado anterior en lugar de cloruro de 4-clorobutanoílo, se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando CHCl₃/MeOH (98:2) como eluyente. Se obtienen 2.5 g del compuesto deseado.

c) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-dimetilaminoacetamida (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.85 (s, 4 H), 4.00 (s, 2 H), 3.41 (d ancho, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.22 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.94 (s, 6 H), 1.98 (m, 3 H), 1.47 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

Triclorhidrato de 2-isopropilamino-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina

a) 1-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-isopropilaminoimidazo[4,5-*c*]piridina

Una mezcla de 3-amino-4-[[*(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil*amino]piridina (obtenida en el apartado b del ejemplo de referencia 8) (5 g, 14.8 mmol) y isotiocianato de isopropilo (1.8 mL, 16.8 mmol) en piridina (76 mL) se agita bajo atmósfera de argon a 80 °C durante 30 min. Se adiciona EDC.HCl (3.7 g, 19.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a 90 °C durante 2.5 h. Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se redissuelve en AcOEt y H₂O. Se separan las fases, la acuosa se lava con AcOEt, se basicifica y se extrae con AcOEt. La fase orgánica extraída se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 0.33 g del producto deseado (rto: 6%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.73 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.30 (m, 3 H), 3.72 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.61 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.22 (m, 2 H), 1.11 (m, 6 H).

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-[[*(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil*]-2-isopropilaminoimidazo[4,5-*c*]piridina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

Diclorhidrato de 4-(dietilaminometil)piperidina

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(dietilaminometil)piperidina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 21 pero utilizando acetaldehído en lugar de formaldehído, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 17%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(dietilaminometil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ (TMS): 4.29 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.37 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 33**Diclorhidrato de 4-(2-dietilaminoetil)piperidina****a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(2-dietilaminoetil)piperidina**

Una mezcla de mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (obtenido en el apartado a del ejemplo de referencia 28) (0.7 g, 2.4 mmol) y dietilamina (6 mL, 85 mmol), se calienta a reflujo durante una noche bajo atmósfera de argón. Se concentra a sequedad y el residuo se redissuelve en H₂O y CHCl₃, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se obtienen 0.54 g del producto deseado (rto: 79%).

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-dietilaminoetil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.79 (s, 3 H), 3.38 (d ancho, J = 10.5 Hz, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.25 (m, 4 H), 3.00 (m, 2 H), 1.99 (d ancho, J = 13.7 Hz, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.54 (m, 2 H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 34**Diclorhidrato de 4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina****a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 33, pero utilizando pirrolidina en lugar de dietilamina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 77%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 4.79 (s, 3 H), 3.41 (d ancho, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.29 (m, 4 H), 3.10 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.16 (m, 4 H), 1.99 (m, 2 H), 1.77 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 35**Diclorhidrato de 4-[2-[(2-metilpiperazin-1-il)carbonil]etil]piperidina**

a) **1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina**

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 25, pero utilizando 1-metilpiperazina en lugar de pirrolidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 38%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.13 (m, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 2.69 (m, 2 H), 2.35 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.67 (m, 2 H), 1.58 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.12 (m, 2 H)

b) **Compuesto deseado**

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

15 **Clorhidrato de 4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidina**

a) **1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidina**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 25, pero utilizando 2-metoxietilamina en lugar de pirrolidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 50%.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.98 (m, 1 H), 4.11 (m, 4 H), 3.40 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.68 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.55 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.13 (m, 3 H).

b) **Compuesto titular**

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 37

Clorhidrato de 4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina

30 a) **1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(fenoxicarbonilaminometil)piperidina**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando cloroformiato de fenilo en lugar de cloruro de 4-clorobutanoflo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 42%.

b) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina

Una mezcla de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenoxycarbonilaminometil)-piperidina (obtenida en el apartado anterior) (1 g, 2.99 mmol) y pirrolidina (3 mL) se calienta a 80 °C durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo se trata con CHCl₃ y se basifica mediante la adición de solución de NaOH 0.5 N. La mezcla se trata con NaHCO₃ 0.2 M y CHCl₃, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando mezclas AcOEt/MeOH de polaridad creciente como eluyente y se obtienen 780 mg del compuesto deseado (rto: 84%).

c) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS): 8.78 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.14 (m, 4 H), 2.90 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 1.77 (m, 6 H), 1.64 (m, 1 H), 1.30 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 38

Clorhidrato de 4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 37, pero utilizando morfolina en lugar de pirrolidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 97%.

b) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS): 8.84 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.40 (m, 6 H), 3.22 (m, 4 H), 2.91 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 1.69 (m, 3 H), 1.28 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 39

Diclorhidrato de 4-(1-piperidilmetil)piperidina

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(1-piperidilmetil)piperidina

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 29, pero utilizando piperidina en lugar de morfina y mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo (obtenido en el ejemplo de referencia 2) en lugar de mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

b) Compuesto titular

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(1-piperidilmetil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS): 10.23 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 2.11 (m, 1 H), 1.93 (m, 4 H), 1.7 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 40

Clorhidrato de *N*-etil-*N*-(4-piperidilmetil)trifluoroacetamida

a) *N*-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]trifluoroacetamida

20 Sobre una solución de trifluoroacetato de etilo (3.33 mL, 28 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) bajo atmósfera de argon se añade 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 1) (6 g, 28 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y se obtienen 7.1 g de un crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

25 b) *N*-[(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-*N*-etiltrifluoroacetamida

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 6, pero utilizando yoduro de etilo y *N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]trifluoroacetamida (obtenida en el apartado anterior) como reactivos, en lugar de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 37%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.02 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 2.65 (t ancho, J = 12.2 Hz, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.43 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.16 (m, 2 H).

c) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 41

Diclorhidrato de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]piperidina

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]-piperidina

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 37, pero utilizando 1-metilpiperazina en lugar de pirrolidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 53%.

b) Compuesto titular

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (TMS): 10.92 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.03 (d ancho, $J = 14.3$ Hz, 2 H), 3.39 (m, 4 H), 3.18 (m, 4 H), 2.85 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 1.69 (m, 3 H), 1.26 (m, 2 H).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 42

Diclorhidrato de 4-(4-piridilaminometil)piperidina

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(4-piridilaminometil)piperidina

25 Sobre una solución de 4-cloropiridina (2 g, 13.3 mmol) y TEA (5.6 mL, 40.2 mmol) en xileno (25 mL) se añade gota a gota y bajo atmósfera de argon, una solución de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina (obtenido en el ejemplo de referencia 1) (2.86 g, 13.3 mmol) en xileno (5 mL), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 días. Se elimina el disolvente y el residuo se trata con CHCl_3 y solución de NaOH 0.5 N. Se separan las fases y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. El crudo
30 obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:10:1 como eluyente. Se obtienen 200 mg del compuesto deseado.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.18 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 6.41 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 4.16 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.69 (t ancho, $J = 12.6$ Hz, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 0.85 (m, 2 H).

b) Compuesto titular

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridilaminometil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 43

10 **Clorhidrato de *N*-etil-*N*-(4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo**

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(etilaminometil)piperidina

Sobre una solución de *N*-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-*N*-etiltrifluoroacetamida (obtenida en el apartado b del ejemplo de referencia 40) (700 mg, 2.0 mmol) en EtOH (10 mL) se añade una solución de NaOH 1 N (10 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el EtOH y la suspensión resultante se extrae 3 veces con CHCl_3 . Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad, obteniéndose un crudo que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

b) *N*-Etil-*N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(etilaminometil)piperidina (obtenida en el apartado anterior) y cloroformiato de isobutilo como reactivos y tratando el residuo con una solución de NaHSO_4 al 2.5% en lugar de una solución de NaHCO_3 0.2 M, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 82%.

25 **c) Compuesto titular**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N*-etil-*N*-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo (obtenido en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 9.65 (s ancho, 1 H), 9.35 (s ancho, 1 H), 3.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 3.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 1.92 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H), 1.12 (m, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 44

Clorhidrato de *N,N*-dietilcarbamato de 4-piperidilmetilo

a) 1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(fenoxicarboniloximetil)piperidina

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3, pero utilizando (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metanol (obtenido en el apartado b del ejemplo de referencia 2) en lugar de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina y utilizando cloroformiato de fenilo en lugar de cloruro de 4-clorobutanolo, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 26%.

b) *N,N*-Dietilcarbamato de [1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 25, pero partiendo del compuesto obtenido en el apartado anterior en lugar de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina y utilizando dietilamina en lugar de pirrolidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 66%.

15 c) Compuesto titular

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando *N,N*-dietilcarbamato de [1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metilo (obtenido en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento

20 cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.74 (s ancho, 1 H), 9.45 (s ancho, 1 H), 3.99 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.52 (d ancho, J = 11.4 Hz, 2 H), 3.27 (m, 4 H), 2.86 (d ancho, J = 9.9 Hz, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.12 (m, 6 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 45

25 Diclorhidrato de 4-[[[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]metil]piperidina

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-[[[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]metil]-piperidina

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 25, pero partiendo de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(fenoxicarboniloximetil)piperidina (obtenida en el apartado a del ejemplo de referencia 44) y utilizando 1-metilpiperazina en lugar de pirrolidina, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento del 79%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (d ancho, $J = 11.9$ Hz, 2 H), 3.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 2.70 (t ancho, $J = 11.8$ Hz, 2 H), 2.38 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.81 (m, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.17 (m, 2 H).

b) Compuesto titular

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 46

10 **Diclorhidrato de 4-(4-piridiloximetil)piperidina**

a) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(4-piridiloximetil)piperidina

- Sobre una suspensión de 4-hidroxipiridina (1.3 g, 14 mmol), (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metanol (3 g, 14 mmol) (obtenido en el apartado b del ejemplo de referencia 2) y trifenilfosfina (3.66 g, 14 mmol) en THF (40 mL),
 15 enfriada a -20°C , se añade, gota a gota y bajo atmósfera de argón, una solución de DEAD (2.2 mL, 14 mmol) en THF (12 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el THF y el residuo resultante se resuspende en H_2O y se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas juntas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a sequedad,
 20 obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando mezclas AcOEt/MeOH de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 1.15 g del compuesto deseado (rto: 28%).

b) Compuesto titular

- 25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

- ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 8.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.90 (s, 3 H), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.30 (m, 1 H), 2.10 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 47

N-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolina

Sobre una solución de Na_2CO_3 (10.79 g, 101.85 mmol) en H_2O (50 mL), se añade (L)-prolina (3.9 g, 33.9 mmol). Se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente una suspensión de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (10.0 g, 40.7 mmol) en dioxano (20 mL). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 min, se añade

5 H_2O (15 mL) y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el dioxano, se diluye con H_2O la fase acuosa y se extrae con AcOEt (x3). Se enfría a 0 °C y se lleva a pH 1.5 mediante la adición de una solución de HCl 3 N (50 mL). Se forma un precipitado que se filtra por placa y se lava con H_2O . La fase acuosa se extrae con AcOEt. Después de secar sobre sulfato sódico y concentrar, se

10 junta con el sólido anterior. Se obtienen 9.74 g del compuesto titular (rto: 89%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 9.84 (s ancho, 1 H), 7.75 (s ancho, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 1.9 - 2.20 (señal compleja, 4 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

15 ***N*-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo**

a) *N*-[[*N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]oxi]succinimida

Sobre una solución de *N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (obtenida en el ejemplo de referencia 47) (3.6 g, 11.1 mmol) y NHS (1.27 g, 11.1 mmol) en CHCl_3 (125 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona DCC (2.27 g,

20 11.1 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y la solución se concentra a sequedad. Se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

b) Compuesto titular

En esta segunda etapa se disuelve la *N*-[[*N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]oxi]succinimida (preparada en el paso anterior) (4.67 g, 11.1 mmol) en

25 CHCl_3 (60 mL). Se añade TEA (3.25 mL, 22.2 mmol) y lentamente en porciones L-glutamato de 1-metilo (1.81 g, 11.1 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente toda la noche. El producto se extrae con CHCl_3 después de acidificar el medio con HCl 0.5 N (pH 4). El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre

30 sílica-gel usando AcOEt como eluyente, obteniéndose 3.1 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 60%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.75 (s, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.59 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 1.75-1.85 (señal compleja, 3 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 49

5 ***N*-[1-Tosil-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 48 pero utilizando *N*-tosil-L-prolina en lugar de *N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 90%.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.52 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.42 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.62 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 50

***N-tert*-Butoxicarbonil-L-glutamato de 1-metilo**

15 Sobre una suspensión de L-glutamato de 1-metilo (5.0 g, 30 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) y TEA (8.64 mL, 60 mmol), enfriada a 0 °C, se añade gota a gota y bajo atmósfera de argon una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6.7 g, 30 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se lleva a pH 3 - 4 mediante la adición
20 de una solución de NaHSO₄ al 10% y a continuación se extrae 3 veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 5.30 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 51

Diclorhidrato de (2S)-2-amino-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

30 **a) (2S)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo**

Una solución del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 50 (3.8 g, 15 mmol), de DCC (2.9 g, 14 mmol) y de HOBt (1.9 g, 14 mmol) en DMF (50 mL) se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon durante 1 hora. A

continuación se añade 2-metil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (obtenida en el ejemplo de referencia 8) (3.35 g, 15 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y la solución se concentra a sequedad. El residuo obtenido se reparte entre CHCl_3 y solución saturada de NaHCO_3 . Se separan las fases y la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando una mezcla CHCl_3 :MeOH 5% como eluyente. Se obtienen 5.41 g del compuesto deseado (rto: 73%).

b) Compuesto titular

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando el compuesto obtenido en el apartado anterior como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (TMS): 9.74 (s ancho, 4 H), 9.32 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.30 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.41 (m, 3 H), 1.98–2.06 (señal compleja, 3 H), 1.15–1.52 (señal compleja, 4 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 52

Clorhidrato de (2S)-3-amino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]aminopropionato de metilo

a) (2S)-3-*tert*-Butoxicarbonilamino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]-aminopropionato de metilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 48 pero utilizando clorhidrato de (2S)-2-amino-3-*tert*-butoxicarbonilamino-propionato de metilo en lugar de L-glutamato de 1-metilo, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 98%.

b) Compuesto titular

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando (2S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]aminopropionato de metilo (obtenido en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (TMS): 7.79 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.67 (s, 4 H), 3.44 (m, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 2.05 (m, 4 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 53

5 **Diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo**

a) Éster metílico de la *N*-tert-butoxicarbonil-L-serina

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 3 pero utilizando el clorhidrato del éster metílico de la L-serina y dicarbonato de di-*tert*-butilo como reactivos, se obtienen 6.19 g del compuesto titular (rto: 88%).

b) (2S)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-3-[(1-imidazolil)carboniloxi]propionato de metilo

15 Sobre una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0.74 g, 4.56 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se añade gota a gota y bajo atmósfera de argon, el compuesto obtenido en el apartado anterior (1.0 g, 4.56 mmol) disuelto en 8 mL de acetonitrilo y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente y el residuo obtenido se trata con H_2O y CHCl_3 . Se separan las fases, la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se obtienen 1.10 g del compuesto deseado (rto: 77%).

c) (2S)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo

25 Sobre una suspensión de diclorhidrato de 4-(dimetilaminometil)piperidina (obtenida en el ejemplo de referencia 21) (0.36 g, 1.67 mmol) y DIEA (1.2 mL, 6.9 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añaden unas gotas de solución de NaOH 2 N y unas gotas de H_2O hasta total disolución. A continuación se añade lentamente (2S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-[(1-imidazolil)carboniloxi]propionato de metilo (obtenido en el apartado anterior) (7.3 mL, 1.67 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el acetonitrilo y el residuo obtenido se trata con CHCl_3 y solución saturada de NaHCO_3 . Se separan las fases, la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica sobre sílica gel, utilizando mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 77 mg del compuesto deseado (rto: 12%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 5.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.70 (d ancho, $J = 13.1$ Hz, 2 H), 1.62 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.10 (m, 2 H).

5 **d) Compuesto titular**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 3, pero utilizando (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (obtenido en el apartado anterior) como producto de partida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 54

(2S)-3-Amino-2-[N-tosil-L-prolil]aminopropionato de metilo

a) **(2S)-3-*tert*-Butoxicarbonilamino-2-[N-tosil-L-prolil]aminopropionato de metilo**

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 48 pero utilizando *N*-tosil-L-prolina en lugar de *N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina y clorhidrato de (2S)-2-amino-3-*tert*-butoxicarbonilaminopropionato de metilo en lugar de L-glutamato de 1-metilo, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 81%.

20 **b) Compuesto titular**

En un matraz se mezclan, bajo atmósfera de argon, el compuesto obtenido en el apartado anterior y una mezcla dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se reparte entre solución acuosa de NaHCO_3 y CHCl_3 . Se separan las fases y la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.52 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 30 1.60 (m, 2 H), 1.38 (s, 2 H).

EJEMPLO 1

(2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentenoilo]de metilo

Sobre una solución de *N*-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-*L*-prolil]-*L*-glutamato de 1-metilo (obtenido en el ejemplo de referencia 48) (500 mg, 1.05 mmol) en DMF (15 mL), se adiciona bajo atmósfera de argon EDC.HCl (250 mg, 1.3 mmol), HOBT (170 mg, 1.3 mmol) y NMM (0.7 mL, 6.4 mmol) y la mezcla resultante se
 5 agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se adiciona clorhidrato de 3-[(4-piperidil)metil]oxazolidin-2-ona (obtenida en el ejemplo de referencia 6) (230 mg, 1.05 mmol) y se sigue agitando durante una noche. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se reparte entre CHCl₃ y solución saturada de NaHCO₃. Se separan las fases, la orgánica se seca sobre sulfato
 10 sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando como eluyente mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente. Se obtienen 300 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 45%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H),
 15 4.61 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.32 (m, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.57 (m, 3 H), 3.25 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.00 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 1.59-1.93 (señal compleja, 6 H), 1.20 (m, 2 H).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero
 20 partiendo en cada caso del ácido y la amina adecuados se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 2: (2*S*)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-*L*-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 3; rto: 86%.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.21 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.32-2.65 (señal compleja, 5 H), 1.98-2.30 (señal compleja, 5 H), 1.60-1.90 (señal compleja, 6 H), 1.19 (m, 2 H).

30 **EJEMPLO 3: (2*S*)-5-[4-(Benzo[*c*]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-*L*-prolilamino]-5-oxopentanoato de metilo**

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 4; rto: 97%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 4.53 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H),

4.12 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.54 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.41 (m, 3 H), 1.69-2.30 (señal compleja, 8 H), 1.24 (m, 2 H).

EJEMPLO 4: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 9; rto: 65%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 4.07 (m, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.48 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.86 (m, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.46 (m, 3 H), 2.05-2.35 (señal compleja, 4 H), 1.95 (m, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.40 (q, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO 5: (2S)-5-[4-(2-Metilimidazo[4,5-*c*]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 8; rto: 47%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.86 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.01 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.44 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.60-2.90 (señal compleja, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.42 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.03 (m, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO 6: (2S)-5-Oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 3; rto: 37%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.54 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.53 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 3.09 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.59 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.36 (m, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 2-2.2 (señal compleja, 4 H), 1.85 (m, 3 H), 1.63 (m, 4 H), 1.18 (m, 2 H).

EJEMPLO 7: (2S)-5-[4-(2-Fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 7; rto: 42%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.89 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.42 (m, 3 H), 2.27 (m, 1 H), 2.09 (m, 2 H), 1.50-1.85 (señal compleja, 6 H), 1.15 (m, 2 H).

EJEMPLO 8: (2S)-5-[4-[[1-(2-Etoxietyl)benzimidazol-2-il]metil]piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 10; rto: 50%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 4.50 (m, 3 H), 4.07 (m, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.37 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.51 (m, 4 H), 2.47 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 2.12 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.10 (t, J = 7 Hz, 3 H).

EJEMPLO 9: (2S)-5-Oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 11; rto: 58%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.57 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.53 (m, 1 H), 3.48 (m, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.49 (m, 4 H), 2.46 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.10 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H).

EJEMPLO 10: (2S)-5-[4-(Benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 4; rto: 56%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.51 (m, 4 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.54 (m, 2 H), 4.39 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.53 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.39 (m, 3 H), 2.13 (m, 3 H), 1.65-1.95 (señal compleja, 5 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO 11: (2S)-5-Oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 12; rto: 38%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.17 (m, 1 H), 2.40 (m, 5 H), 2.29 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 1.62 (m, 3 H).

EJEMPLO 12: (2S)-5-Oxo-5-[4-[(2,5-pirrolidindiona-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 5; rto: 33%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.54 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.54 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.17 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.71 (m, 4 H), 2.54 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.42 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.17 (m, 3 H), 2.10 (m, 2 H), 1.6-1.9 (señal compleja, 4 H), 1.16 (m, 2 H).

EJEMPLO 13: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(3-metilbutanoilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 14; rto: 68%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.62 (m, 1 H), 3.18 (m, 3 H), 2.40 (m, 3 H), 1.7-2.30 (m, 10 H), 1.58 (m, 3 H), 1.15 (m, 2 H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6 H).

EJEMPLO 14: (2S)-5-Oxo-5-[4-[(N-tert-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 15; rto: 48%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.65 (m, 1 H), 3.18 (m, 4 H), 1.55-2.60 (m, 12 H), 1.31 (s, 9 H), 1.20 (m, 2 H).

EJEMPLO 15: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 16; rto: 24%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.82 (m, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.59 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 3.02 (m, 3 H), 2.46 (m, 3 H), 2.14 (m, 3 H), 1.65-1.95 (m ancho, 7 H), 1.13 (m, 2 H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

EJEMPLO 16: (2S)-2-[1-Tosil-L-prolil]amino-5-oxo-5-[4-[[4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il]aminometil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 26; rto: 33%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.43 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 5.64 (m, 1 H), 4.52 (m, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.9-2.6 (señal compleja, 6 H), 1.76 (m, 4 H), 1.58 (m, 2 H), 1.21 (m, 2 H).

EJEMPLO 17: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropilsulfonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo
a) (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-(2,5-dioxopirrolidinilo)-5-oxopentanoato de metilo

Sobre una solución de N-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo (obtenida en el ejemplo de referencia 48) (0.56 g, 1.2 mmol), y NHS (0.14 g, 1.2 mmol) en CHCl₃ (25 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona DCC (0.25 g, 1.2 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y la solución se concentra a sequedad. Se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la etapa siguiente
b) **Compuesto titular**

En esta segunda etapa se disuelve el (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-(2,5-dioxopirrolidinilo)-5-oxopentanoato de metilo (obtenido en el apartado anterior) (0.67 g, 1.2 mmol) en CHCl₃ (25 mL). Se añade TEA (0.7 mL, 5 mmol) y lentamente en porciones la amina obtenida en el ejemplo de referencia 17 (0.31 g, 1.2 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente toda la noche. El producto se reparte entre CHCl₃ y NaHCO₃ 0.2 M. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando una mezcla CHCl₃:MeOH 2% como eluyente. Se obtienen 0.78 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 97%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.22 (m, 0.5 H), 4.10 (m, 1.5 H), 3.85 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.62 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 3.01 (m, 3 H), 2.48 (m, 3 H), 2.13 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.76 (m, 5 H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.16 (m, 2 H).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 17, pero utilizando en cada caso el ácido y la amina adecuados, en la primera y segunda etapa respectivamente, se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 18: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-isopropiltioureido)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 18; rto: 55%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.83 (s, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 5.85 (s ancho, 0.5 H), 5.75 (s ancho, 1.5 H), 4.74 (m, 1 H), 4.62 (m, 0.5 H), 4.50 (m, 0.5 H), 4.20 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 3.85 (s, 1.5 H), 3.83 (s, 1.5 H), 3.72 (m, 0.5 H), 3.62 (m, 0.5 H), 3.51 (m, 2 H), 3.31 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.55 (m, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.05 (m, 3 H), 1.88 (m, 4 H), 1.30 (m, 8 H).

EJEMPLO 19: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 28; rto: 57%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 4.12 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.91 (m, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.45 (m, 3 H), 2.14 (m, 3 H), 1.7-1.95 (m, 8 H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO 20: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)etil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 25; rto: 76%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.59 (m, 1 H), 3.30 (m, 5 H), 2.98 (m, 1 H), 2.47 (m, 3 H), 2.15 (m, 3 H), 1.85 (m, 9 H), 1.72 (m, 3 H), 1.13 (m, 2 H).

EJEMPLO 21: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 27; rto: 76%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 1

H), 3.24 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.42 (m, 11 H), 2.27 (s, 3 H), 2.16 (m, 5 H), 1.82 (m, 6 H), 1.09 (m, 2 H).

EJEMPLO 22: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

5 Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 29; rto: 88%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.83 (s, 2 H), 7.78 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.67 (m, 4 H), 3.62 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.50 (m, 8 H), 2.26 (m, 3 H), 1.8-2 (m, 6 H), 1.55 (m, 2 H), 1.20 (m, 3 H).

10 **EJEMPLO 23:** (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[[(dimetilaminoacetil)amino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 30; rto: 10%.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.20 (m, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.20 (m, 2 H), 1.88 (m, 5 H), 1.60 (m, 2 H), 1.16 (m, 2 H).

EJEMPLO 24: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 33; rto: 59%.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.49 (m, 10 H), 2.15 (m, 3 H), 1.74 (m, 4 H), 1.41 (m, 3 H), 1.10 (m, 2 H), 0.99 (m, 6 H).

25 **EJEMPLO 25:** (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 34; rto: 79%.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.48 (m, 9 H), 2.16 (m, 4 H), 1.82 (m, 8 H), 1.44 (m, 3 H), 1.10 (m, 2 H).

EJEMPLO 26: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 35.

Obtención del crudo.

EJEMPLO 27: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 36; rto: 47%.

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 3.79 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.47 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.18 (s, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 2.16 (m, 4 H), 1.90 (m, 1 H), 1.75 (m, 6 H), 1.54 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H).

- 10 **EJEMPLO 28:** (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 38; rto: 72%.

- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.68 (m, 4 H), 3.66 (m, 1 H), 3.34 (m, 4 H), 3.23 (m, 3 H), 3.00 (m, 1 H), 2.44 (m, 3 H), 2.15 (m, 3 H), 1.80 (m, 6 H), 1.16 (m, 2 H).

EJEMPLO 29: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 37; rto: 78%.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.61 (m, 1 H), 3.31 (m, 4 H), 3.29 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.89 (m, 6 H), 1.78 (m, 4 H), 1.52 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H).

EJEMPLO 30: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo

- 25 Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 39; rto: 65%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.78 (s, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 2.20 (m, 4 H), 2.11 (m, 4 H), 1.82 (m, 7 H), 1.56 (m, 4 H), 1.42 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H).

- 30 **EJEMPLO 31:** (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[N-etil-N-(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 40; rto: 67%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.56 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.31 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 2.15 (m, 3 H), 1.89 (m, 4 H), 1.66 (m, 2 H), 1.16 (m, 5 H).

5 **EJEMPLO 32: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo**

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 41.

Obtención del crudo.

10 **EJEMPLO 33: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridilaminometil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo**

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 42; rto: 52%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.76 (s, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 6.42 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 15 4.30 (m, 0.5 H), 4.25 (m, 0.5 H), 4.08 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.05 (m, 3 H), 2.48 (m, 3 H), 2.20 (m, 3 H), 1.80 (m, 6 H), 1.22 (m, 2 H).

EJEMPLO 34: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

20 Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 48 y 43; rto: 29%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.59 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 1.92 (m, 4 H), 1.70 (m, 3 H), 1.35 (m, 2 H), 1.15 (m, 5 H), 0.93 (d, J = 6.5 25 Hz, 6 H).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado a del ejemplo de referencia 51, pero partiendo en cada caso del ácido y la amina adecuados y añadiendo también TEA en el medio de reacción se obtienen los siguientes compuestos:

30 **EJEMPLO 35: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo**

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 47 y 51; rto: 50%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.96 (s, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 7.78 (s, 2 H 50%), 7.75 (s, 2 H 50%), 7.61 (s, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H 50%), 3.74 (s, 3 H 50%), 3.52 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H 50%), 2.58 (s, 3 H 50%), 2.44 (m, 2 H), 1.60-2.30 (señal compleja, 6 H), 1.55 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO 36: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolilmetil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 19; rto: 29%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 6.59 (m, 2 H), 6.13 (m, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 1.99 (m, 3 H), 1.57 (m, 3 H), 1.20 (m, 2 H).

EJEMPLO 37: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 20.

Obtención del crudo.

EJEMPLO 38: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 21; rto: 54%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.78 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.12 (m, 4 H), 1.92 (m, 3 H), 1.73 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H).

EJEMPLO 39: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 22; rto: 38%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.60 (m, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 3.26 (m, 1 H), 2.47 (m, 10 H), 2.30 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H).

EJEMPLO 40: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 23; rto: 62%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.96 (s, 1 H), 8.28 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 4.66 (d ancho, J = 13 Hz, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.80 (d ancho, J = 13 Hz, 1 H), 3.72 (s, 1.5 H), 3.70 (s, 1.5 H), 3.56 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.40 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.00 (m, 4 H), 1.90 (m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.42 (q, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.27 (m, 2 H).

EJEMPLO 41: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(3H-2-oxoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 24; rto: 33%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.39 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.13 (m, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.30 (m, 2 H).

EJEMPLO 42: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 31; rto: 43%.

Obtención del crudo.

EJEMPLO 43: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dietilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 32; rto: 38%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.88 (m, 1 H); 7.67 (s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.44 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 2.74 (m, 5 H), 2.42 (m, 5 H), 2.10 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.68 (m, 6 H), 1.00 (m, 8 H).

EJEMPLO 44

(2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo

Sobre una solución de 2-metil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (obtenida en el ejemplo de referencia 8) (0.4 g, 1.74 mmol) y DIEA (0.37 mL, 2.12 mmol) en CHCl_3 (13 mL), se adiciona trifosgeno (0.182 g, 0.613 mmol) lentamente y bajo atmósfera de argon, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añade clorhidrato de (2S)-3-amino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]aminopropionato de metilo (obtenido en el ejemplo de referencia 52) (0.8 g, 1.74 mmol) y DIEA (1.12 mL, 6.43 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría a 0 °C y se trata con solución de NaHCO_3 0.2 M. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 340 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 29%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 9.00 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.74 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 3.26 (s, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.07 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.81 (m, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 44, pero utilizando en cada caso las aminas adecuadas se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 45: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 52 y 21; rto: 15%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.92 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.20 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H), 1.93 (m, 4 H), 1.72 (d ancho, J = 11.4 Hz, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.07 (m, 2 H).

EJEMPLO 46: (2S)-2-[N-Tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo

Compuestos utilizados: ejemplos de referencia 39 y 54; rto: 48%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 5.21 (m, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 (m, 4 H), 2.09 (m, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.73 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.50 (m, 2 H), 1.38 (m, 3 H).

EJEMPLO 47

(2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo

Sobre una solución de *N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (obtenida en el ejemplo de referencia 47) (67 mg, 0.2 mmol) en CHCl₃ (5 mL), se adiciona bajo atmósfera de argon EDC.HCl (40 mg, 0.2 mmol), NHS (23 mg, 0.2 mmol) y NMM (0.1 mL, 0.9 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se adiciona diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (obtenido en el ejemplo de referencia 53) (72 mg, 0.2 mmol) disuelto en CHCl₃ (3 mL) y NMM (0.25 mL, 2.3 mmol) y la mezcla se sigue agitando durante una noche. Se trata con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae 3 veces con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando como eluyente CHCl₃/MeOH/NH₃ 60:2:0.1. Se obtienen 56 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 47%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.75 (s, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 4.73 (m, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.12 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 2.27 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.08 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.04 (m, 2 H).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 47, pero partiendo en cada caso del ácido y la amina adecuados se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 48: (2S)-5-Oxo-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 35; rto: 38%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.55 (m, 2 H), 4.11 (m, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (s,

3 H), 3.55 (m, 1 H), 3.47 (m, 4 H), 3.25 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.40 (m, 4 H), 2.34 (m, 4 H), 2.10 (m, 2 H), 1.60 (m, 10 H), 1.10 (m, 2 H).

EJEMPLO 49: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

5 Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 44; rto: 50%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.78 (s, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.24 (m, 5 H), 3.02 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 1.90 (m, 6 H), 1.20 (m, 2 H), 1.12 (m, 6 H).

10 **EJEMPLO 50:** (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 45; rto: 75%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.48 (m, 4 H), 3.24 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.35 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.81 (m, 4 H), 1.21 (m, 2 H).

EJEMPLO 51: (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridiloximetil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo

20 Compuestos de partida: ejemplos de referencia 48 y 46; rto: 85%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 7.76 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.69 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.86 (m, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.49 (m, 2 H), 2.30 (m, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.90 (m, 5 H), 1.30 (m, 2 H).

EJEMPLO 52: (2S)-5-[4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 27; rto: 33%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.54 (m, 2 H), 4.09 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.55 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.48 (m, 12 H), 2.44 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.11 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.60 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H).

EJEMPLO 53: (2S)-5-[4-(Dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo

Compuestos de partida: ejemplos de referencia 49 y 21; rto: 40%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.62 (m, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.48 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 2.15 (m, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.15 (m, 2 H).

EJEMPLO 54

10 Ácido (2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-pentanoico

Sobre una solución de (2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoato de metilo (obtenido en el ejemplo 3) (300 mg, 0.47 mmol) en THF (8 mL) se añade
 15 LiOH.H₂O (45 mg, 1.07 mmol) disuelto en H₂O (8 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se evapora el THF. El residuo resultante se enfría a 0 °C y se acidifica adicionando HCl 1 N hasta enturbiar al máximo la disolución. Se filtra el sólido obtenido y se seca. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (763 mg, rto: 79%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.86 (s, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 4.84 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 4.22 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.53 (m, 3 H), 3.29 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.61 (m, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 1.90-2.10 (señal compleja, 5 H), 1.69 (m, 3 H), 1.20 (m, 2 H).

MS: m/z 665 (MH⁺).

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 54, pero partiendo en cada caso de un éster diferente se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 55: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(3-metilbutanoilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

30 Compuesto de partida: ejemplo 13; rto: 61%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.84 (s, 3 H), 4.47 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.03 (m, 3 H), 2.57 (m, 3

H), 2.25 (m, 1 H), 1.90-2.10 (señal compleja, 9 H), 1.72 (m, 3 H), 1.20 (m, 2 H), 0.91 (m, 6 H).

MS: m/z 633 (MH⁺).

EJEMPLO 56: Ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[(N'-tert-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 14; rto: 69%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.85 (s, 4 H), 4.48 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.03 (m, 3 H), 2.60 (m, 3 H), 1.98 (m, 5 H), 1.59 (m, 5 H), 1.32 (s, 9 H), 1.21 (m, 2 H).

MS: m/z 648 (MH⁺).

EJEMPLO 57: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 15; rto: 65%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.84 (s, 3 H), 4.48 (m, 2 H), 4.22 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 2.99 (m, 3 H), 2.57 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.0-1.98 (señal compleja, 12 H), 0.92 (m, 6 H).

MS: m/z 646 (MH⁺).

EJEMPLO 58: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N'-isopropiltioureido)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 18; rto: 63%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.85 (s, 4 H), 4.49 (m, 2 H), 4.23 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.01 (m, 1 H), 2.58 (m, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.01 (m, 5 H), 1.71 (m, 4 H), 1.15 (m, 8 H).

MS: m/z 650 (MH⁺).

EJEMPLO 59: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 19; rto: 59%.

MS: m/z 721 (MH⁺).

EJEMPLO 60: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropilsulfonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 17; rto: 59%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.83 (s, 3 H), 4.48 (m, 2 H), 4.22 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 2.99 (m, 3 H), 2.57 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.0-1.98 (señal compleja, 12 H), 0.92 (m, 6 H).

H), 2.93 (m, 2 H), 2.62 (m, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 1.99 (m, 4 H), 1.77 (m, 5 H), 1.29 (m, 6 H), 1.05 (m, 2 H).

MS: m/z 655 (MH⁺).

EJEMPLO 61: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)etil]piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 20; rto: 60%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.89 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.50 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.30 (m, 5 H), 3.01 (m, 1 H), 2.58 (m, 3 H), 2.27 (m, 1 H), 2.01 (m, 4 H), 1.87 (m, 4 H), 1.73 (m, 4 H), 1.55 (m, 2 H), 1.21 (m, 2 H).

MS: m/z 661 (MH⁺).

EJEMPLO 62: Ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 6; rto: 85%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.05-3.55 (señal compleja, 7 H), 2.54 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.34 (m, 3 H), 1.75-2.1 (señal compleja, 7 H), 1.65 (m, 3 H), 1.15 (m, 2 H).

MS: m/z 563 (MH⁺).

EJEMPLO 63: Ácido (2S)-5-[4-(2-fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 7; rto: 89%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.40-7.60 (señal compleja, 6 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.42 (m, 2 H), 3.9-4.1 (señal compleja, 4 H), 3.46 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.51 (m, 5 H), 2.26 (m, 1 H), 1.60-1.90 (señal compleja, 9 H), 1.21 (m, 2 H).

MS: m/z 622 (MH⁺).

EJEMPLO 64: Ácido (2S)-2-[1-tosil-L-prolil]amino-5-oxo-5-[4-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]aminometil]piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 16; rto: 45%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.86 (m, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 4.83 (s, 3 H), 4.46 (m, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H),

2.56 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 1.7-2.05 (señal compleja, 7 H), 1.58 (m, 1 H), 1.22 (m, 2 H).

MS: m/z 641 (MH⁺).

EJEMPLO 65: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 4; rto: 79%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.85 (s, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 4.19 (m, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.53 (m, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 1.69 (m, 2 H), 1.57 (m, 1 H), 1.21-1.42 (señal compleja, 5 H).

MS: m/z 707 (MH⁺).

EJEMPLO 66: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 27; rto: 62%.

MS: m/z 665 (MH⁺).

EJEMPLO 67: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 28; rto: 64%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.83 (s, 3 H), 4.49 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.63 (m, 4 H), 3.51 (m, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.04 (m, 4 H), 2.60 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.99 (m, 4 H), 1.70 (m, 4 H), 1.10 (m, 2 H).

MS: m/z 662 (MH⁺).

EJEMPLO 68: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 29; rto: 30%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.83 (s, 3 H), 4.55 (m, 2 H), 4.27 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.01 (m, 4 H), 2.60 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.00 (m, 10 H), 1.88 (m, 3 H), 1.12 (m, 2 H).

MS: m/z 646 (MH⁺).

EJEMPLO 69: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(diethylaminocarboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 19; rto: 72%.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.89 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.54 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.30 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 6H).

5 MS: m/z 646 (MH^+).

EJEMPLO 70

Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

10 Sobre una solución de (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (obtenido en el ejemplo 1) (300 mg, 0.47 mmol) en THF (8 mL) se añade $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (45 mg, 1.07 mmol) disuelto en H_2O (8 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se evapora el THF. El residuo resultante se enfría a 0 °C y se lleva a pH = 2 mediante la adición de HCl 1 N. Se concentra a
15 sequedad y el crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel utilizando como eluyente mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5-30 %. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (155 mg, rto: 53%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.78 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.33 (m, 2 H), 4.24 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.45-3.70
20 (m, 5 H), 3.11 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 1.1-2.2 (señal compleja, 11 H).

MS: m/z 619 (MH^+).

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 70, pero partiendo en cada caso de un éster diferente se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 71: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 2; rto: 19%.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.87 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H),
30 4.46 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.40-3.60 (señal compleja, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.59 (m, 3 H), 2.36 (m, 3 H), 2.00-2.10 (señal compleja, 7 H), 1.66 (m, 3 H), 1.21 (m, 2 H).

MS: m/z 617 (MH^+).

EJEMPLO 72: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 35; rto: 17%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.81 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.51 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.98 (m, 4 H), 1.2-1.85 (señal compleja, 7 H).

MS: m/z 665 (MH⁺).

EJEMPLO 73: Ácido (2S)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 5; rto: 23%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (TMS): 9.04 (s, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.09 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.77 (m, 3 H), 2.40-2.65 (señal compleja, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.9-2.30 (señal compleja, 5 H), 1.20-1.80 (señal compleja, 7 H).

MS: m/z 611 (MH⁺).

EJEMPLO 74: Ácido (2S)-5-[4-[[1-(2-etoxietil)benzimidazol-2-il]metil]-piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 8; rto: 10%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.59 (m, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 3.2-3.6 (señal compleja, 8 H), 2.53 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.04 (t, J = 7 Hz, 3 H).

MS: m/z 669 (MH⁺).

EJEMPLO 75: Ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 9; rto: 47%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.50 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H).

2.65 (m, 4 H), 2.55 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 1.92 (m, 4 H), 1.56 (m, 1 H).

MS: m/z 558 (MH⁺).

EJEMPLO 76: Ácido (2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 10; rto: 48%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.55 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 4.51 (m, 3 H), 4.45 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.52-2.64 (señal compleja, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H) 1.15-2.00 (señal compleja, 10 H).

MS: m/z 611 (MH⁺).

EJEMPLO 77: Ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 11; rto: 63%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 4.56 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.23-3.65 (señal compleja, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.41 (m, 6 H), 2.21 (m, 1 H), 1.90 (m, 3 H), 1.60 (m, 2 H).

MS: m/z 563 (MH⁺).

EJEMPLO 78: Ácido (2S)-5-[4-[(3-carboxipropanoilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 12; rto: 39%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.89 (s, 4 H), 4.52 (m, 2 H), 4.12 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.60 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 1.2-2.00 (señal compleja, 6 H), 1.55 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H).

MS: m/z 595 (MH⁺).

EJEMPLO 79: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 21; rto: 56%.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.47 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.66 (m, 11 H), 2.56 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.98 (m, 5 H), 1.68 (m, 5 H), 1.09 (m, 2 H).

MS: m/z 632 (MH^+).

5 **EJEMPLO 80: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico**

Compuesto de partida: ejemplo 22; rto: 76%.

10 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.89 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.73 (m, 4 H), 3.45 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.70 (m, 4 H), 2.61 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.01 (m, 4 H), 1.70 (m, 3 H), 1.55 (m, 3 H), 1.27 (m, 3 H).

MS: m/z 633 (MH^+).

EJEMPLO 81: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolilmetil)piperidin-1-il]pentanoico

15 Compuesto de partida: ejemplo 36; rto: 57%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.98 (m, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 6.14 (m, 2 H), 4.70 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.63 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.92 (m, 4 H), 1.70 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H).

20 **EJEMPLO 82: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico**

Compuesto de partida: ejemplo 37; rto: 6%.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.83 (m, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 5.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 4.69 (d ancho, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.60 (m, 3 H), 3.26 (m, 1 H), 2.98 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.16 (s, 6 H), 1.99 (m, 3 H), 1.80 (m, 4 H), 1.62 (m, 2 H), 1.22 (m, 2 H).

MS: m/z 627 (MH^+).

EJEMPLO 83: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

30 Compuesto de partida: ejemplo 38; rto: 81%.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.89 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.35 (m, 1

H), 3.10 (m, 1 H), 2.93 (m, 3 H), 2.83 (s, 6 H), 2.50 (m, 3 H), 2.22 (m, 1 H), 2.05 (m, 4 H), 1.79 (m, 3 H), 1.10 (m, 2 H).

MS: m/z 577 (MH⁺).

EJEMPLO 84: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 39; rto: 25%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.90 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 3.58 (m, 5 H), 3.43 (m, 4 H), 2.5-3 (m, 7 H), 2.58 (s, 6 H), 2.25 (m, 1 H), 2.01 (m, 5 H).

10 MS: m/z 592 (MH⁺).

EJEMPLO 85: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 40; rto: 55%.

15 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.99 (s, 1 H), 8.40 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.12 (m, 2 H), 3.99 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.02 (m, 3 H), 2.56 (m, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 1.99 (m, 4 H). 1.65-1.15 (señal compleja, 8 H).

MS: m/z 677 (MH⁺).

EJEMPLO 86: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(3H-2-oxoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 41; rto: 59%.

25 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.27 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.94 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 4.91 (s, 3 H), 4.60 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.63 (m, 3 H), 2.29 (m, 1 H), 2.06 (m, 4 H), 1.73 (m, 3 H), 1.3-1.5 (m, 3 H).

MS: m/z 667 (MH⁺).

EJEMPLO 87: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 42; rto: 36%.

30 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.41 (s, 1 H), 8.07 (m, 1 H), 7.86 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 4.86 (s, 3 H), 4.53 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 4.20 (m, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.49 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.99 (m, 6 H), 1.58 (m, 2 H), 1.30 (m, 8 H).

MS: m/z 708 (MH⁺).

EJEMPLO 88: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dietilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 43; rto: 66%.

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.80 (m, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.18 (m, 5 H), 2.79 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.16 (m, 7 H), 1.80 (m, 2 H), 1.18 (m, 8 H).

MS: m/z 605 (MH⁺).

- 10 **EJEMPLO 89: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico**

Compuesto de partida: ejemplo 44; rto: 42%.

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD+ CDCl₃) δ (TMS): 8.80 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 3.73 (m, 5 H), 3.65 (m, 2 H), 3.12 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.84 (m, 4 H), 1.58 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.15 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H).

MS: m/z 666 (MH⁺).

EJEMPLO 90: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[[(dimetilaminoacetil)amino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

- 20 Compuesto de partida: ejemplo 23; rto: 51%.

- 25 ¹H RMN (300 MHz, TFA + DMSO-d₆) δ (TMS): 9.61 (s ancho, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 4.35 (d ancho, J = 13.2 Hz, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 3.77 (m, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 2.76 (s, 6 H), 2.35 (m, 2 H), 2.02 (m, 1 H), 1.82 (m, 4 H), 1.62 (m, 3 H), 1.12 (m, 2 H).

MS: m/z 634 (MH⁺).

EJEMPLO 91: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 24; rto: 61%.

- 30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS): 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.88 (s, 2 H), 4.31 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.76 (d ancho, J = 13 Hz, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.62 (m, 6 H), 2.48 (m, 2 H), 2.28 (m, 2 H), 1.98

(m, 1 H), 1.79 (m, 3 H), 1.60 (m, 3 H), 1.40 (m, 1 H), 1.34 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H).

MS: m/z 619 (MH^+).

EJEMPLO 92: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 25; rto: 64%.

MS: m/z 617 (MH^+).

EJEMPLO 93: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 26; rto: 34%.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.89 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.91 (m, 1 H), 3.53 (m, 4 H), 3.31 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.61 (m, 4 H), 2.55 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.00 (m, 4 H), 1.70 (m, 8 H), 1.28 (m, 2 H).

MS: m/z 690 (MH^+).

EJEMPLO 94: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-il]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 30; rto: 56%.

MS: m/z 617 (MH^+).

EJEMPLO 95: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carbonil]amino]propiónico

Compuesto de partida: ejemplo 45; rto: 51%.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (TMS): 7.90 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.91 (s, 3 H), 4.57 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.02 (m, 2 H), 3.67 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.81 (m, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.05 (m, 4 H), 1.70 (m, 3 H), 1.22 (m, 2 H).

MS: m/z 578 (MH^+).

EJEMPLO 96: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(etilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 31; rto: 37%.

MS: m/z 577 (MH^+).

EJEMPLO 97: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[4-metilpiperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 32; rto: 26%.

MS: m/z 675 (MH⁺).

EJEMPLO 98: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propiónico

5 Compuesto de partida: ejemplo 47; rto: 11%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 4.12 (m, 2 H), 3.53 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H), 1.90 (m, 4 H), 1.70 (m, 3 H), 1.21 (m, 2 H).

10 MS: m/z 577 (MH⁺).

EJEMPLO 99

Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridilaminometil)piperidin-1-il]pentanoico

Sobre una solución de (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridilaminometil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo (obtenido en el ejemplo 33) (200 mg, 0.31 mmol) en THF (1 mL) se añade LiOH.H₂O (26 mg, 0.62 mmol) disuelto en H₂O (2.6 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se evapora el THF. El residuo resultante se lleva a pH neutro mediante la adición de HCl 1N y la mezcla se concentra a un volumen de 1 mL por evaporación del disolvente. A continuación se cromatografía con una columna Supelco Supelclean LC-18 utilizando primero H₂O y después MeOH como eluyentes. La fracción eluída con MeOH se concentra a sequedad, dando lugar a 86 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 44%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.00 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 7.87 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 6.82 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 4.85 (s, 3 H), 4.53 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.22 (m, 3 H), 3.04 (m, 1 H), 2.60 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.01 (m, 8 H), 1.28 (m, 2 H).

MS: m/z 626 (MH⁺).

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 99, pero partiendo en cada caso de un éster diferente se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 100: Ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-2-[1-isil-L-prolilamino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 33; rto: 44%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 4.47 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 4.15 (m, 3 H), 3.98 (m, 1 H), 3.47 (m, 4 H), 3.31 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.61 (m, 4 H), 2.55 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.00 (m, 4 H), 1.70 (m, 8 H), 1.28 (m, 2 H).

5 MS: m/z 634 (MH⁺).

EJEMPLO 101: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 50; rto: 20%.

10 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.90 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.52 (m, 4 H), 3.30 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.60 (m, 3 H), 2.36 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.98 (m, 5 H), 1.72 (m, 3 H), 1.24 (m, 2 H).

MS: m/z 673 (MH⁺).

15 **EJEMPLO 102: Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridiloximetil)piperidin-1-il]pentanoico**

Compuesto de partida: ejemplo 51; rto: 11%.

20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 8.32 (m, 2 H), 7.88 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.93 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.58 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 1.98 (m, 5 H), 1.85 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.31 (m, 2 H).

MS: m/z 625 (MH⁺).

EJEMPLO 103: Ácido (2S)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico

25 Compuesto de partida: ejemplo 52; rto: 42%.

MS: m/z 575 (MH⁺).

EJEMPLO 104: Ácido (2S)-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico

Compuesto de partida: ejemplo 53; rto: 47%.

30 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.85 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2.71 (s, 6 H), 2.59

(m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.90 (m, 4 H), 1.66 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H).

MS: m/z 521 (MH⁺).

EJEMPLO 105: Ácido (2S)-2-[N-tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)-piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico

Compuesto de partida: ejemplo 46; rto: 41%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.8 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.89 (s, 3 H), 4.31 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.48 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 2.82 (m, 4 H), 2.66 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 1.87 (m, 8 H), 1.71 (m, 4 H), 1.24 (m, 3 H).

MS: m/z 564 (MH⁺).

EJEMPLO 106

Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico

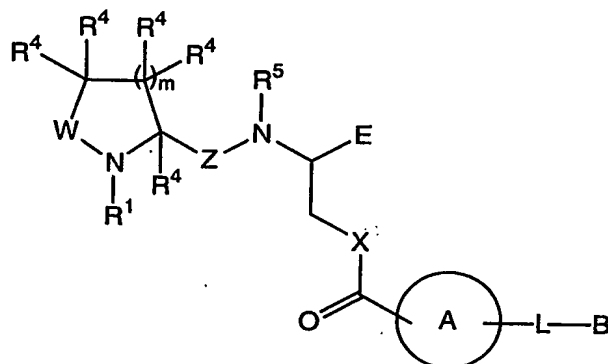
Sobre una solución de (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (obtenido en el ejemplo 34) (159 mg, 0.23 mmol) en THF (1.5 mL) se añade LiOH.H₂O (19 mg, 0.45 mmol) disuelto en H₂O (1.9 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se evapora el THF. El residuo resultante se enfría a 0 °C y se acidifica adicionando HCl 1 N hasta enturbiar al máximo la disolución. Se filtra el sólido obtenido, se seca y se purifica utilizando una columna Supelco Supelclean LC-18 utilizando secuencialmente H₂O/MeOH 5%, NaHCO₃ 0.2 M, NaOH 2 M, HCl 1 N, H₂O y MeOH como eluyentes. La fracción eluída con MeOH se concentra a sequedad, dando lugar a 45 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 29%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (TMS): 7.88 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.49 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.27 (m, 2 H), 3.12 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.60 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.00 (m, 5 H), 1.65 (m, 4 H), 1.32 (m, 2 H), 1.18 (m, 5 H), 0.92 (m, 6 H).

MS: m/z 677 (MH⁺).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I:



I

5 donde:

R¹ representa -SO₂R², -COR² o -CH₂R³;

R² representa C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo o C₂₋₈ alquinilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a, o bien R² representa Cy, CyC₁₋₄ alquilo, CyC₂₋₄ alquenilo o CyC₂₋₄ alquinilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b;

R³ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo o C₂₋₈ alquinilo, donde los grupos C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo y C₂₋₈ alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^c, o bien R³ representa Cy o CyC₁₋₄ alquilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre R^c y R^d;

cada R⁴ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^c, Cy o CyC₁₋₄ alquilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre R^c y R^d;

W representa -CR⁴R⁴- cuando R¹ es -SO₂R² o -COR², o bien W representa -CO- cuando R¹ es -CH₂R³;

Z representa -CO- o -CS-;

E representa -COOR⁶, -CONR⁷R⁸ o 5-tetrazolilo;

X representa -CH₂-, -NR⁵- o -O-;

cada R⁵ representa independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R⁶ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo o arilo, donde el grupo C₁₋₈ alquilo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo

seleccionado de entre C₃₋₇ cicloalquilo, arilo, -OR^g, -OCOR^d, -OCOOR^d, -COOR^g y -NHCOR^g;

R⁷ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo o -SO₂R^d, donde el grupo C₁₋₈ alquilo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo C₃₋₇ cicloalquilo, arilo, -SO₂R^d, -COOR^g o -COR^d;

R⁸ representa hidrógeno o C₁₋₈ alquilo;

o bien R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden estar unidos formando un ciclo Het¹;

A representa C₃₋₇ cicloalquilo o Het¹, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, C₁₋₈ alquilo y C₁₋₈ haloalquilo;

L representa -(CR^gR^g)_n;

cada R^g representa independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

B representa:

i) C₃₋₇ cicloalquilo, Het¹ o Het², los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b; o bien

ii) un grupo seleccionado de entre: -COR^e, -NR^fR^f, -OR^f, -SR^f, -S(O)_pR^e, -CONR^fR^f, -NR^fCOR^e, -NR^fCONR^fR^f, -NR^fCSNR^fR^f, -NR^fCOOR^e, -OCOR^e, -OCONR^fR^f, -NR^fSO₂R^e y -SO₂NR^fR^f;

m representa 0 o 1;

n representa 1, 2, 3 o 4;

p representa 1 o 2;

cada R^a representa independientemente halógeno, -COR^d, -OR^g, -NR^gR^g, -COOR^g, -OCOR^d, -CONR^gR^g, -NR^gCOR^d, -OCONR^gR^g o -NR^gCOOR^d;

cada R^b representa independientemente un grupo R^a, -NO₂, -SR^g, -S(O)_pR^d o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^c;

cada R^c representa halógeno, -OR^h o -NR^hR^h;

cada R^d representa independientemente C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo o arilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^c;

cada R^e representa independientemente C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alqueno o C₂₋₈ alquinilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a, o bien R^e representa Cy o CyC₁₋₄ alquilo, donde los grupos Cy pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, C₁₋₈ alquilo y C₁₋₈ haloalquilo;

y R^b;

cada R^f representa independientemente hidrógeno o cualquiera de los significados descritos para R^e;

o bien dos grupos R^f situados sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí completando un ciclo Het¹;

cada R^g representa independientemente hidrógeno o cualquiera de los significados descritos para R^d;

o bien dos grupos R^g situados sobre el mismo átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí completando un ciclo Het¹;

cada R^h representa independientemente hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo o arilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

Cy representa arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, Het¹ o Het²;

arilo en las definiciones anteriores representa fenilo o naftilo;

C₃₋₇ cicloalquilo en las definiciones anteriores representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

Het¹ en las definiciones anteriores representa cualquier ciclo saturado o insaturado no aromático, monocíclico y de 5 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, que puede estar opcionalmente fusionado a un arilo o a un ciclo Het² y que sea estable y obtenible por síntesis química;

Het² en las definiciones anteriores representa cualquier ciclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 11 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S y que sea estable y obtenible por síntesis química;

y sus sales, solvatos y prodrogas.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el grupo R¹ representa -SO₂R².

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 en donde el grupo R² representa arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b.

4.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el grupo R⁴ representa hidrógeno.

5.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el grupo R⁵ representa hidrógeno.

6.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el grupo W representa un grupo $-CR^4R^4-$.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6 en donde el grupo W representa un grupo $-CH_2-$.

5 8.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el grupo Z representa $-CO-$.

9.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el grupo E representa $-COOH$.

10 10.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde m representa 1.

11.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el grupo X representa $-NH-$.

12.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el grupo X representa $-CH_2-$.

15 13.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el grupo X representa $-O-$.

14.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde el grupo A representa piperidina o piperazina.

20 15.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde el grupo L representa metileno o etileno.

16.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en donde el grupo B representa imidazopiridina opcionalmente sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre oxo, R^b y Cy opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^b .

25 17.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en donde el grupo B representa un grupo $-OCONR^fR^f$.

18.- Un compuesto según la reivindicación 17 en donde los dos grupos R^f del grupo $-OCONR^fR^f$ están unidos entre sí completando un ciclo Het¹.

19.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

30 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidino-na-1-il)metil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

5 (2S)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-*c*]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

(2S)-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

10 (2S)-5-[4-(2-fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

(2S)-5-[4-[[1-(2-etoxietil)benzimidazol-2-il]metil]piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo;

(2S)-5-oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo;

15 (2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo;

(2S)-5-oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo;

20 (2S)-5-oxo-5-[4-[(2,5-pirrolidindiona-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(3-metilbutanoil-amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-5-oxo-5-[4-[(*N*-*tert*-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

25 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxicarbonil-amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-tosil-L-prolil]amino-5-oxo-5-[4-[[4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il]-aminometil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

30 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropilsulfonil-amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(*N*-isopropiltioureido)-metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(pirrolidin-1-il-carboniloxi)etil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

5 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]-piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[dimetilaminoacetil)-amino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

10 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)etil]-piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)-etil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

15 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxietil)-aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

20 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolidinil-carbonilaminometil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-piperidil-metil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[N-etil-N-(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

25 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[4-metilpiperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridilamino-metil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

30 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxi-carbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolidinil)-metil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

5 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

10 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(3H-2-oxoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dietilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

15 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo;

20 (2S)-2-[N-tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilcarboniloxi]propionato de metilo;

(2S)-5-oxo-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

25 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

(2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo;

30 (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridiloximetil)piperidin-1-il]pentanoato de metilo;

(2S)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

(2S)-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo;

ácido (2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(3-metilbutanoil-amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

5 ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[(*N*-*tert*-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxi-carbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

10 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(*N'*-isopropil-tioureido)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropil-sulfonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

15 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)etil]piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico;

20 ácido (2S)-5-[4-(2-fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-tosil-L-prolil]amino-5-oxo-5-[4-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]aminometil]piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-*b*]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

25 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxi-etil)aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinil-carbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

30 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(dietilamino-carboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

5 ácido (2S)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico;

ácido (2S)-5-[4-[[1-(2-etoxietil)benzimidazol-2-il]metil]-piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico;

10 ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico;

ácido (2S)-5-[4-(benzo[c]pirrolidin-1-ona-2-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico;

ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico;

15 ácido (2S)-5-[4-[(3-carboxipropanoilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

20 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-pirrolilmetil)piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

25 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoico;

30 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(3H-2-oxoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dietilamino-metil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo-[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico;

5 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[4-(dimetilamino-acetil)amino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)-etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

10 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metil-piperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-il]pentanoico;

15 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilamino-metil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(etilamino)-metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

20 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[4-(metil-piperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[4-(dimetilamino-metil)piperidin-1-ilcarboniloxi]propiónico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridil-aminometil)piperidin-1-il]pentanoico;

25 ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metil-piperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

30 ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxo-5-[4-(4-piridil-oximetil)piperidin-1-il]pentanoico;

ácido (2S)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico;

ácido (2S)-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolil-
amino]pentanoico;

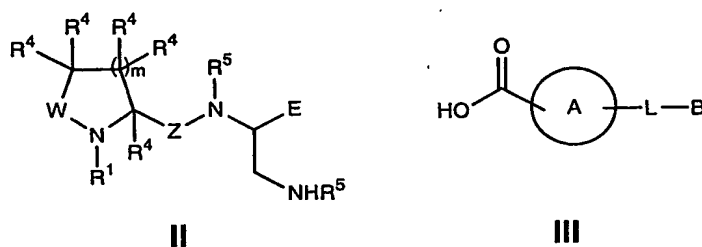
ácido (2S)-2-[N-tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)-piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico;

ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico;

5 o una sal, solvato o prodroga del mismo.

20.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 **caracterizado porque** comprende:

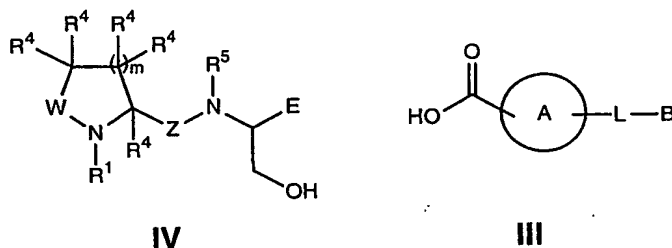
(a) cuando en un compuesto de fórmula I X representa -NR⁵-, hacer reaccionar una amina de fórmula II con un ácido de fórmula III



10

donde R¹, R⁴, R⁵, W, Z, E, A, L, B y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(b) cuando en un compuesto de fórmula I X representa -O-, hacer reaccionar un alcohol de fórmula IV con un ácido de fórmula III

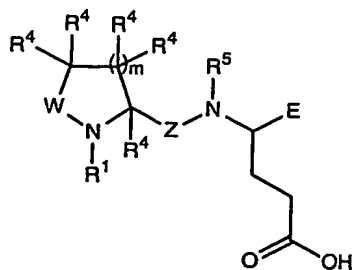
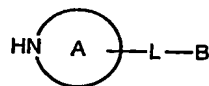


15

donde R¹, R⁴, R⁵, W, Z, E, A, L, B y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

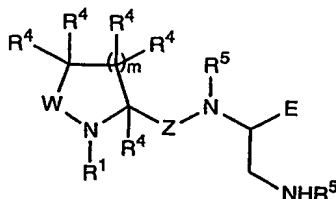
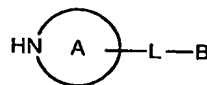
(c) cuando en un compuesto de fórmula I X representa -CH₂- y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno, hacer reaccionar un ácido

20 de fórmula V con una amina de fórmula VI

**V****VI**

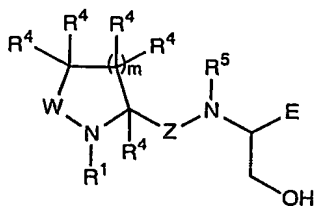
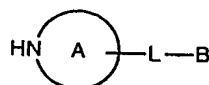
donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

- (d) cuando en un compuesto de fórmula I X representa $-NR^5-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno, hacer reaccionar una amina de fórmula II previamente activada con un agente activante apropiado para la formación de ureas, con una amina de fórmula VI

**II****VI**

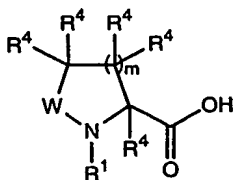
- donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1, o bien hacer reaccionar una amina de fórmula VI previamente activada con un agente activante apropiado para la formación de ureas, con una amina de fórmula II, o bien transformar una amina de fórmula II en su correspondiente isocianato y reaccionar éste con una amina de fórmula VI; o

- (e) cuando en un compuesto de fórmula I X representa $-O-$ y el ciclo A está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno, hacer reaccionar un alcohol de fórmula IV previamente activado con un agente activante apropiado para la formación de carbamatos, con una amina de fórmula VI

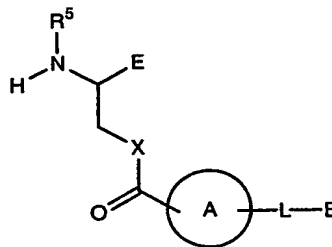
**IV****VI**

donde R^1 , R^4 , R^5 , W , Z , E , A , L , B y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(f) cuando en un compuesto de fórmula I Z representa CO, hacer reaccionar un ácido de fórmula VII con una amina de fórmula XVII



VII



XVII

donde R¹, R⁴, R⁵, W, E, X, A, L, B y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(g) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(h) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido o con una base para dar la correspondiente sal de adición.

21.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

22.- Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por las integrinas α_4 .

23.- Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, inmunes y/o autoinmunes.

24.- Uso según la reivindicación 23 donde la enfermedad inflamatoria, inmune y/o autoinmune se selecciona de entre asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de transplantes, encefalomiелitis, hepatitis, bronquitis, eczema

pulmonar, vasculitis, aterosclerosis y procesos inflamatorios que son consecuencia del tratamiento de revascularización de vasos sanguíneos.

5 25.- Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de procesos degenerativos.

26.- Uso según la reivindicación 25 donde el proceso degenerativo se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer y artrosis.

10 27.- Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de metástasis tumorales.

28.- Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la prevención de procesos de isquemia y reperusión.

15 29.- Uso según la reivindicación 28 donde el proceso de isquemia y reperusión se selecciona de entre síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular.